

Chemische Noxen
als Ursache einer Pneumonie
oder einer
obstruktiven Bronchialerkrankung

Christian Richter

1981

Ludwig - Maximilians - Universität München
Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin
(Vorstand: Prof. Dr. med. G. Fruhmann)

Chemische Noxen als Ursache einer Pneumonie
oder einer obstruktiven Bronchialerkrankung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig - Maximilians - Universität München

vorgelegt von
Christian Richter

aus
Wyk auf Föhr

1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Fruhmann

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.12.1981



A b s t r a c t

RICHTER, CHRISTIAN:

CHEMISCHE NOXEN ALS URSACHE EINER PNEUMONIE ODER EINER OBSTRUKTIVEN BRONCHIALERKRANKUNG

Chemische Pneumonien werden überwiegend durch chemisch-irritative Einflüsse hervorgerufen. Nach Inhalation von Cadmiumoxid, Quecksilberverbindungen, Nickelcarbonyl, Zinkchlorid, Nitrosegasen, Ammoniak, Halogenen und Phosgen wurden chemische, aseptische Pneumonien beschrieben, die sich im Anschluß an ein Lungenödem entwickeln können. Ursachen der seltener auftretenden Hypersensitivitätspneumonien können Berylliumverbindungen, Isocyanate und Phthalsäureanhydride sein. Bei Kohlenwasserstoffverbindungen und Mineralölen ist Aspiration der Auslöser für pneumonische Prozesse.

Dauerschäden im Sinne von Fibrosen, Emphysem und chronisch-obstruktiver Bronchitis werden nach Inhalation von Cadmiumoxid, Zinkchlorid, Kobalt, Kohlenwasserstoffen, Paraquat, Schwefeldioxid, Ammoniak, Chromaten und Isocyanaten beobachtet.

Obstruktive Atemwegserkrankungen können durch akut-toxische Einflüsse von Schwefeldioxid, Ammoniak, Fluorverbindungen, Chromaten und Isocyanaten entstehen. Reversible oder auch morphologisch erkennbare destruktive Schleimhautveränderungen sind die Folge. Häufiger sind immunologische Reaktionsmechanismen, wie sie für Chromate, Persulfate, Platinsalze, Nickelverbindungen, Isocyanate, Formalin, Phthalsäureanhydride, Polyvinylchloride, Amine und Naturharze angenommen werden. Ein Antikörpernachweis, meist IgE-Reagine, gelang bei Chromaten, Platinsalzen, Isocyanaten, Formalin und Phthalsäureanhydriden. Pharmakologische Reaktionsmechanismen durch Beeinflussung der cAMP-Konzentration wird bei Persulfaten, Isocyanaten, Phthalsäureanhydriden, Formalin und Aminen diskutiert.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

1. Einleitung	1
2. Die Eltern	2
3. Die Kindheit	3
4. Die Jugend	4
5. Die Ausbildung	5
6. Die Berufswahl	6
7. Die Ehe	7
8. Die Kinder	8
9. Die Eltern	9
10. Die Kindheit	10
11. Die Jugend	11
12. Die Ausbildung	12
13. Die Berufswahl	13
14. Die Ehe	14
15. Die Kinder	15
16. Die Eltern	16
17. Die Kindheit	17
18. Die Jugend	18
19. Die Ausbildung	19
20. Die Berufswahl	20
21. Die Ehe	21
22. Die Kinder	22
23. Die Eltern	23
24. Die Kindheit	24
25. Die Jugend	25
26. Die Ausbildung	26
27. Die Berufswahl	27
28. Die Ehe	28
29. Die Kinder	29
30. Die Eltern	30
31. Die Kindheit	31
32. Die Jugend	32
33. Die Ausbildung	33
34. Die Berufswahl	34
35. Die Ehe	35
36. Die Kinder	36
37. Die Eltern	37
38. Die Kindheit	38
39. Die Jugend	39
40. Die Ausbildung	40
41. Die Berufswahl	41
42. Die Ehe	42
43. Die Kinder	43
44. Die Eltern	44
45. Die Kindheit	45
46. Die Jugend	46
47. Die Ausbildung	47
48. Die Berufswahl	48
49. Die Ehe	49
50. Die Kinder	50

Für die Überlassung des Themas, die freundliche
Hilfe und Unterstützung sowie für die viele Mühe
bei der Korrektur der Arbeit möchte ich Herrn
Prof. Dr. med. G. Fruhmann sehr herzlich danken.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
2. Methodik	2
3. Ergebnisse	3
3.1. Chemische Noxen als Ursache einer Pneumonie	3
3.1.1. anorganische Substanzen	3
3.1.1.1. Cadmium	3
3.1.1.2. Quecksilber	6
3.1.1.3. Nickelcarbonyl	9
3.1.1.4. Zinkchlorid	12
3.1.1.5. Nitrosegase	15
3.1.1.6. Ammoniak	20
3.1.1.7. Chlorgas	22
3.1.1.8. Bromgas	24
3.1.1.9. Mangandioxid	24
3.1.1.10. Kobalt	26
3.1.1.11. Beryllium	28
3.1.2. organische Substanzen	31
3.1.2.1. Phosgen	31
3.1.2.2. Formalin	35
3.1.2.3. Isocyanate	35
3.1.2.4. Trimellitsäureanhydrid	37
3.1.2.5. Haarspray	38
3.1.2.6. reine Kohlenwasserstoff-Verbindungen	40
3.1.2.7. Mineralöle	44
3.1.2.8. Paraquat	46
3.2. Chemische Noxen als Ursache einer obstruktiven Atemwegserkrankung	49
3.2.1. anorganische Substanzen	49
3.2.1.1. Schwefeldioxid	49
3.2.1.2. Ammoniak	52

3.2.1.3. Vanadium	: 53
3.2.1.4. Cadmium	: 55
3.2.1.5. Fluor	: 56
3.2.1.6. Chrom	: 59
3.2.1.7. Persulfate	: 62
3.2.1.8. Platin	: 65
3.2.1.9. Nickel	: 68
3.2.2. organische Substanzen	: 69
3.2.2.1. Isocyanate	: 69
3.2.2.2. Formalin	: 76
3.2.2.3. Polyvinylchlorid	: 78
3.2.2.4. Phthalsäureanhydrid	: 82
Trimellitsäureanhydrid	
3.2.2.5. Amine	: 86
3.2.2.6. Naturharze	: 89
3.2.2.7. Piperazin	: 91
3.2.2.8. Amprolium Hydrochlorid	: 92
3.3. Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse ...	: 93
4. Diskussion	: 95
5. Zusammenfassung	: 106
6. Literaturverzeichnis	: 108

1. Einleitung

Über pneumonische Prozesse und vor allem über obstruktive Atemwegserkrankungen, die durch chemische Noxen ausgelöst werden, ist in den letzten Jahren in immer größerem Umfang berichtet worden.

Obwohl einige der Substanzen schon seit langem als gesundheitsgefährdend bekannt sind - um die Gefährlichkeit des Quecksilbers weiß man z. B. schon seit 1524 durch Ellenbog - ist doch der überwiegende Anteil erst in den letzten 60 Jahren als lungen- und atemwegsschädigend in Erscheinung getreten. Dies ist auf die gewaltige Steigerung der Industrieproduktion in diesem Zeitraum und die Einführung neuer Fertigungsprozesse und Materialien zurückzuführen, so z.B. 1890 die Entdeckung des Nickelcarbonyls durch Mond oder 1937 die Einführung des Polyadditionsverfahrens von Isocyanaten durch Bayer. Ein stark gewachsener Personenkreis hat nun während der Arbeit Kontakt mit gesundheitsgefährdenden Stoffen.

Neben der in erster Linie untersuchten Gefährlichkeit bestimmter Arbeitsprozesse darf nicht vergessen werden, daß auch im alltäglichen Leben häufig Kontakt mit lungen- und atemwegsschädigenden Stoffen gegeben ist, sei es durch Zigarettenrauch, Autoabgase, verunreinigte Atemluft in der Nähe von Industriebetrieben, versehentlichem Erhitzen chemischer Produkte und durch andere Gegebenheiten.

Mit der vorliegenden Arbeit "Chemische Noxen als Ursache einer Pneumonie oder einer obstruktiven Bronchialerkrankung" soll versucht werden, einen Überblick über die Vielfalt der als lungen- und atemwegsschädigend bekannten Substanzen zu vermitteln und den derzeitigen Stand der Erkenntnisse über die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen dieser Stoffe zusammenzufassen.

2. Methodik

Die vorliegende Untersuchung über anorganische und organische Noxen, die eine chemische Pneumonie oder eine obstruktive Atemwegserkrankung beim Menschen auslösen können, stützt sich im wesentlichen auf englischsprachige und deutsche Originalliteratur der Jahre 1955 bis 1980. Soweit es möglich und nötig war, ist auch älteres Originalschrifttum herangezogen worden.

Als Grundlage der Literatursammlung diente der Index Medicus, in dem seit 1967 unter den Stichworten "Pneumonia, chemically induced" und "Asthma, chemically induced" Titel registriert werden, die sich mit dem oben angegebenen Themenkreis befassen.

Eine große Anzahl der in dieser Arbeit untersuchten Stoffe ist außerdem unter einem eigenen Stichwort im Index Medicus aufgeführt. Weiterhin bilden die Referatesammlung des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), die "Dokumentation Arbeitsmedizin" und die Literatursammlung des Instituts für Dokumentation über Sozialmedizin und öffentliches Gesundheitswesen (idis) die Quellen der für diese Arbeit verwendeten Texte.

Thematisch liegt der Schwerpunkt auf Stoffen, die durch Inhalation in die Lungen gelangen. Oral aufgenommene Verbindungen, die durch Aspiration oder enterale Resorption ihre lungenschädigende Wirkung entfalten, finden nur am Rande Berücksichtigung. Als Pharmaka benützte Verbindungen wie z.B. Nitrofurantoin, welche durch orale Applikation eine chemische Pneumonie erzeugen können, sind für diese Arbeit ausgeklammert.

Noxen, die sensibilisieren, werden berücksichtigt, wenn zusätzlich eine toxische Wirkungskomponente wahrscheinlich ist.

Im Kapitel obstruktive Bronchialerkrankungen nehmen allergisierende Substanzen einen größeren Raum ein, da hier oft chemisch-irritative, pharmakologische und allergische Komponenten gleichrangig geprüft werden müssen. Die Substanzen sind in der Reihenfolge ihrer abnehmenden irritativen Wirkung geordnet.

3. Ergebnisse

3.1. Chemische Noxen als Ursache einer Pneumonie

3.1.1. anorganische Substanzen

3.1.1.1. Cadmium

Verwendung

Cadmium (Cd) ist ein metallisches Element der Nebengruppe IIb. Es findet in der Industrie anstelle von Zink oder Nickel als Komponente eines rostfesten Überzugs für Eisen Verwendung und ist in dieser Form in verschiedenen Industriezweigen präsent, so in der Auto-, Schiffs- und Luftfahrtindustrie. Es kann bei Schweiß-, Löt- und Metallschneidearbeiten als Cadmiumoxid (CdO) freigesetzt werden. Cadmium ist auch in bestimmten Lötmaterialien enthalten. Außerdem wird es in der elektrischen Akkumulatorenherstellung und der Farbindustrie verarbeitet. Da Cadmium oft nur als Komponente von Materialien vorkommt, sind wahrscheinlich einige Symptome, die in der Literatur als Folge von Blei- oder Zinkexposition beschrieben werden, Cadmium zuzuordnen (18).

Wirkung auf den Organismus

Die Folgen einer Cadmiumintoxikation sind unter anderem davon abhängig, ob eine akute oder chronische Exposition vorliegt (9):

- 1) akute Intoxikation:
 - a) Lungenödem (6,17,22)
 - b) chemische Pneumonie (4,22,23)
 - c) Leberschäden
 - d) Nierenrindennekrose
- 2) chron. Intoxikation:
 - a) Emphysem, Lungenfibrose (7,16,20,22)
 - b) Hemmung der Häthropoese (Anämie)
 - c) Nierentubulidefekte (1)
 - d) Knochenläsionen (Osteomalazie) (5)
 - e) testikuläre Nekrosen

Die ziemlich weitgestreuten toxischen Wirkungen von Cadmium beruhen größtenteils auf dem inhibitorischen Effekt, den es auf

Sulphydrylenzyme (-SH) sowie auf Kupfer, Cobalt und Zink enthaltende Enzyme ausübt. Diese sind wichtige Katalysatoren vieler biologischer Prozesse. Cadmium verdrängt die ihm chemisch nahe verwandten Metalle aus den Enzymkomplexen. Unterstützt wird diese Vermutung dadurch, daß in Tierversuchen verschiedene Effekte von Cadmium-Intoxikationen, wie z.B. Auslösung von subcutanen Sarkomen oder Hodennekrosen durch Zink oder Selenium, Metallen der gleichen Gruppe im Periodensystem, aufgehoben werden können (13).

Am effektivsten ist die Aufnahme von Cadmium durch die Lunge, während enteral nur 4 bis 7% resorbiert werden (14). Cadmium wird hauptsächlich in Leber und Niere angereichert. Diese beiden Organe enthalten mehr als 50% der gesamten im Körper vorhandenen Cadmiummenge. Doch auch bei sehr hohen Cadmium-Konzentrationen in der Leber wird deren Funktion nicht beeinträchtigt, während in der Niere bereits bei einer fünffach höheren Konzentration als normalerweise vorhanden, Schäden im tubulären System entstehen können (10).

Die Ausscheidung durch die Niere beträgt nur 1-2 μg pro Tag und erhöht sich auch bei größerer Cadmiumaufnahme kaum. Daher beträgt die biologische Halbwertszeit von Cadmium im menschlichen Körper 20 Jahre und mehr (8).

Diagnostische Methoden, um eine Cadmium-Intoxikation festzustellen, sind elektrophoretische Analyse der Urinproteine und Bestimmung von Cadmium in Blut und Urin mittels Atomabsorptionsspektrometer. Der normale Blutspiegel überschreitet nicht 1,2 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (14). Er kann aber bei besonders stark exponierten Personen wesentlich höher liegen. So fanden Kubota et al (1968) (12) in einer epidemiologischen Studie in den USA Cadmium-Konzentrationen im menschlichen Vollblut, die bis 7,99 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ reichten. Diese Personen kamen aus einer besonders stark industrialisierten Gegend.

Die elektrophoretische Untersuchung der Urinproteine ist das Mittel der Wahl, um den Grad der Nierenschädigung festzustellen, die durch Cadmium verursacht worden ist. α_2 und β -Globuline sind erhöht.

Chemische Pneumonie durch Cadmumeinwirkung

In der Literatur werden bis 1960 ca. 90 Fälle von Cadmium-Intoxikationen beschrieben, von denen 15 letal endeten (19), was einer Letalitätssrate von 16% entspricht. Bei schweren Intoxikationen ist die Auslösesituation oft die, daß Schweiß- oder Lötarbeiten an mit Cadmium enthaltenden Legierungen überzogenen Gegenständen wie z.B. Eisenröhren vorgenommen werden, häufig unter ungenügender Zufuhr von Frischluft. Cadmiumoxidhaltiger Rauch, der eine olivbraune Farbe hat, kann sich schon bei niedrigen Temperaturen entwickeln. Dies erhöht die Intoxikationsgefahr (10).

In den letzten Jahren beschrieben Beton et al (1966) (4), Winston (1971) (23) und Patwardhan und Finckh (1976) (17) insgesamt 5 Fälle einer durch Cadmium-Dämpfe verursachten Pneumonie, von denen 3 zum Exitus führten. 1 bis 24 Stunden nach der Exposition treten grippe- und bronchitisähnliche Symptome auf. Die betroffenen Personen klagen anfangs über Husten, erschwertes Atmen und Irritation des Respirationstrakts. Im Verlauf der nächsten Tage entwickelt sich dann in einigen Fällen das Bild eines Lungenödems oder einer Pneumonie (4,17,23).

Klingt die akute Phase der Pneumonie ab, so können Dauerschäden der Lunge zurückbleiben, wie z.B. perivaskuläre und peribronchiale Fibrose. Townshend beschrieb 1968 (22) den Fall eines Patienten, der einen Tag lang Cadmium-Dämpfen unbekannter Konzentration ausgesetzt war. Die daraufhin aufgetretene Pneumonie ging in eine Lungenfibrose über, deren Verlauf 4 Jahre lang mittels Lungenfunktionstestungen verfolgt wurde. In diesem Zeitraum stieg die forcierte Vitalkapazität von 47,1% der früher gemessenen Werte auf den Endwert von 76,7% an.

In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, daß 0,5%ige CdCl_2 -Dämpfe, die eine Stunde lang inhaled wurden, Lungenödem und interstitielle Pneumonie induzieren (6). Eine einmalige, 2 Stunden dauernde Exposition mit 0,1%igen CdCl_2 -Dämpfen führte bei den Versuchstieren innerhalb von 5 Tagen zu zellulärer Proliferation und peribronchialer Fibrose (7,16).

Die Letaldosis für inhalativ aufgenommenes Cadmium wird von verschiedenen Autoren übereinstimmend mit ca. 2500 mg mal Minute pro m^3 angegeben (2,3,4). Beton et al (4) stellten bei einem verstorbenen Patienten eine Konzentration von 0,25 mg CdO pro 100 mg Lungengewebe fest. Dies würde bei einer Retentionsrate von 11% für Cadmiumdämpfe einer Cadmium-Konzentration in der Atemluft von $8,6 \text{ mg}/m^3$ in 5 Stunden entsprechen (= 3100 mg mal min/m^3). Der MAK-Wert für Cadmiumoxid beträgt $0,1 \text{ mg}/m^3$ (2). Patwardhan (17) gibt an, daß bereits 4 mg Cadmium nach akuter Inhalation zum Exitus führen.

Autopsien (4,17,23) zeigen in diesem Fall das Bild einer Pneumonie im Stadium der grauen Hepatisation. Makroskopisch fällt die gegenüber dem Normalzustand wesentlich festere Lungenoberfläche auf. Mikroskopisch findet man Epithelverlust in Bronchen und Bronchioli, thrombosierte Gefäße, hyaline Membranen und ein intraalveoläres, proteinhaltiges Exsudat. Ähnliche Lungenveränderungen treten auch nach Phosgen- und Stickstoffdioxidintoxikationen sowie Beryllium- und Nitrofurantoinpneumonien auf.

3.1.1.2. Quecksilber

Verwendung

Quecksilber (Hg) gehört wie Cadmium zur Nebengruppe IIb. In der Industrie findet es hauptsächlich Verwendung bei der Fertigung von Meßinstrumenten, wie z.B. Gleichrichtern in der Starkstromtechnik, Thermometern und Barometern. Es wird aber auch bei der Herstellung von kleinen Batterien, Lampen, Wolfram- und Molybdändrähten, Farben und Amalgamen (Quecksilberlegierungen) verarbeitet. In der Holzindustrie benötigt man es zur Konservierung. Chronische Quecksilbervergiftungen wurden bei Kürschnern und Pelzhutherstellern beschrieben, da bei der Pelzverarbeitung über lange Zeit geringe Quecksilbermengen freigesetzt werden können.

Wirkung auf den Organismus

2-wertige Quecksilbersalze, z.B. Sublimate, sind mehrfach toxischer als 1-wertige; metallisches Quecksilber ist sogar nur in Dampfform toxisch. Die Giftigkeit beruht auf der Blockade von Sulfhydrylgruppen enthaltenden Enzymen (25). Die Aufnahme von Quecksilberverbindungen findet über den Gastrointestinaltrakt, die Lungen und die Haut statt.

Man muß zwischen chronischer und akuter Intoxikation sowie Vergiftungen durch anorganische oder organische Quecksilberverbindungen unterscheiden (28). Akute Intoxikationen führen zu gastrointestinalen Beschwerden, renalen (24,34) und pulmonalen (26, 30, 31,33,35,36,37,38,39) Reaktionen sowie neurogenen Symptomen.

Letztere stehen als Psychosen, Polyneuritis und Ataxie bei der chronischen Vergiftung im Vordergrund, bei der es auch zu allergischer Kontaktdermatitis kommen kann. Für die neurologischen Symptome sind vor allem alkylierende Quecksilberverbindungen verantwortlich, die aufgrund ihrer guten Lipidlöslichkeit eine besonders große Affinität zum ZNS haben, in dem sie angereichert werden (27). In Japan sind Schäden im ZNS von Neugeborenen als "Minamata-Disease" bekannt. Sie traten in Gegenden auf, in denen die Mütter sich von stark quecksilberversuchten Fischen (10 bis 20 ppm) ernährt hatten (40, zitiert nach 28).

Nicht nur im ZNS findet eine Quecksilberanreicherung statt, sondern auch in den übrigen Körpergeweben. Erst im Verlauf von Monaten wird es über die Nieren ausgeschieden (27). Daher ist eine Urinanalyse direkt nach der Intoxikation nur begrenzt aussagefähig. 1 bis 3 Monate später ist ein erhöhter Quecksilberspiegel im Urin nachzuweisen, der sich in 6 bis 8 Monaten wieder normalisiert (39). Jacobs et al (1964) (32) untersuchten über 1000 Personen in 15 Ländern und stellten fest, daß 95% von ihnen einen Quecksilber-Blutspiegel von weniger als $3 \mu\text{g}$ pro Liter aufwiesen. Die Ausscheidung im Urin kann normalerweise bis zu $50 \mu\text{g}$ in 24 Stunden betragen (32).

Chemische Pneumonie durch Einwirkung von Quecksilberdämpfen

Bei den akuten Quecksilberintoxikationen stehen die den Respirationstrakt betreffenden Symptome im Vordergrund, doch treten gleichzeitig gastrointestinale, nephrogene und neurogene Defekte auf.

Die akuten Quecksilberintoxikationen sind seit 1713 (Ramazzini) bekannt, doch kommen sie nur selten vor. Haddad und Stenberg (1963) (30) geben in ihrer Literaturübersicht zusammen mit 2 selbst beschriebenen 54 Fälle akuter Quecksilbervergiftungen im Zeitraum von 1928 bis 1963 an. Hallee (31) findet 6 Jahre später, 1969, nur 48 in der englischsprachigen Literatur publizierte Fälle. In den letzten Jahren wurden noch 8 weitere Vergiftungen von 3 verschiedenen Autoren veröffentlicht (33,38,39).

Im Schrifttum gibt es keine oder nur ungenaue Angaben über die Quecksilbermengen, die zur akuten Intoxikation führen. Seaton und Bishop (1978) (39) stellten fest, daß 20 Stunden nach dem Unfall die Quecksilberkonzentration in dem $31,1 \text{ m}^3$ großen Raum, in dem sich die Arbeiter befunden hatten, 2 mg/m^3 betrug. Der biologische Grenzwert (TLV) für Quecksilber ist $50 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. In dem von Natelson et al 1971 (38) publizierten Fall lag die Quecksilberkonzentration noch 3 Tage nach dem Unfall bei $0,6 \text{ mg/m}^3$.

In Tierversuchen wurden 15 bis 20 mg/m^3 als Letaldosis für Quecksilber bei Hunden ermittelt (29).

Bereits 1 bis 3 Stunden nach Inhalation von Quecksilberdämpfen klagten die Patienten über metallischen Geschmack im Mund, Salivation, Nausea, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Unruhe, Brennen in der Brust, paroxysmalen Husten und Dyspnoe. Im weiteren Verlauf kann es zum Vollbild einer chemischen Pneumonie mit Fieber, Tachypnoe und Zyanose kommen. Diese Diagnose wurde in mindestens 8 der 67 in der Literatur publizierten Fälle gestellt, was 12% entsprechen (26,31,35,37,38). Bei weiteren 21 Vergiftungen wurden teilweise stark ausgeprägte respiratorische Beschwerden angegeben (33%) und in 3 Fällen (6%) ein toxisches Lungenödem diagnostiziert (26, 33). Als Komplikation kann ein Spontanpneumothorax auftreten. Lorenz (1957) (36) berichtete über 3 derartige Fälle bei Kindern,

2 endeten letal.

Bei 9 Patienten (13,4%) nahm die akute Quecksilbervergiftung einen tödlichen Ausgang: 3 Erwachsene und 6 von 7 Kindern (26,36,37) verstarben.

Histologische Lungenbefunde (36,37) bei den verstorbenen Patienten zeigten eine schwere interstitielle Pneumonie, erosive Bronchitis und Bronchiolitis sowie interstitielles Emphysem und atelektatische Lungenbezirke.

Hallee (1969) (31) stellte 5 Monate nach der akuten Quecksilberintoxikation bei einem seiner Patienten eine persistierende Dyspnoe fest. Blutgasanalysen sprachen für einen intrapulmonalen Shunt. Eine Lungenbiopsie zeigte eine minimale interstitielle Fibrose. Die von Seaton (39) bei seinen 4 Patienten 2 Jahre nach dem Unfall durchgeführten Lungenfunktionstestungen waren normal, es ergab sich kein Hinweis auf einen fibrotischen Lungenprozeß.

3.1.1.3. Nickelcarbonyl

Verwendung

Nickelcarbonyl ($\text{Ni}(\text{CO})_4$), eine farblose, flüchtige Flüssigkeit (Siedepunkt: 43°C) wurde 1890 von Mond entdeckt. 1895 entwickelte Mond dann den nach ihm benannten Prozeß zur Gewinnung von reinem Nickel, bei dem Nickelcarbonyl als Zwischenprodukt entsteht und der die Basis für die industrielle Reinherstellung von Nickel bildet. Später fand Nickelcarbonyl in der Elektronik- und Autoindustrie und als Katalysator in der Petroleum-, Plastik und Gummiindustrie Verwendung.

Wirkung auf den Organismus

Schon bald nach der Entdeckung von Nickelcarbonyl stellte man dessen hohe Toxizität fest, die mit der von Blausäure zu vergleichen ist. Nickelcarbonyl ist 5 mal toxischer als Kohlenmonoxid (48).

Der Mechanismus der Entwicklung von Nickelcarbonylvergiftungen ist nicht geklärt. Da das Dissoziationsoptimum von Nickelcarbonyl bei Körpertemperatur in Gegenwart von Kohlensäure und Wasserdampf

- den Bedingungen in der Lunge - vorliegt, nimmt man an, daß Nickelcarbonyl in der Lunge dissoziiert. Es entsteht eine Nickelverbindung, wahrscheinlich ein hydriertes, basisches, kohlensaures Salz, das sich auf den Oberflächen des Respirationstrakts niederschlägt. Diese leicht lösliche Verbindung kann resorbiert werden und im Blut zirkulieren, wobei sie in Bindung mit den Kolloiden des Plasmas treten soll. Auf diese Weise kann es zur Ablagerung von Nickel in verschiedenen Organen kommen und erst allmählich wird die Substanz durch den Darm und die Nieren ausgeschieden (42, zitiert nach 48).

Die Giftigkeit von Nickelcarbonyl beruht auf seiner stark reduzierenden Eigenschaft. Diese bewirkt eine Schädigung der Bronchialschleimhaut und der Alveolen. Die Schädigung der Lungenkapillaren und der Arteriolen wird in der Literatur als der toxische Grundeffekt des Nickelcarbonyls betrachtet (48).

Schließlich ist bekannt, daß Nickelcarbonyl einen unmittelbaren Einfluß auf den Zellstoffwechsel ausübt, indem es die Aktivität der DNA-abhängigen RNA-Polymerase hemmt. RNA-Polymerase ist das Enzym, welches für die Übertragung der Information von DNA auf RNA verantwortlich ist, so daß es bei Störung dieses Prozesses zur Veränderung genetischer Informationen kommt (51).

Nickel selbst kann Sulfhydrylgruppen von Proteinen binden. Außerdem stellten Adalis et al 1978 (41) fest, daß $0,65 \mu\text{g}$ Nickel pro ml die Ziliaraktivität im Respirationstrakt von Hamstern nach 24 Stunden herabsetzt. $65 \mu\text{g}$ Ni/ml führen zur kompletten Stase der Zilien.

Es lassen sich folgende Schäden im Organismus durch Nickelcarbonyl unterscheiden (47):

- 1) akute Effekte auf den Respirationstrakt, die sich in initiale und später einsetzende Reaktionen einteilen lassen (Pneumonie)
- 2) chronische Effekte auf den Respirationstrakt im Sinne von Karzinogenität durch Veränderung der genetischen Information

Die karzinogene Wirkung von Nickelcarbonyl ist sehr umstritten und noch nicht endgültig geklärt (43,44,51,52).

Der MAK-Wert für Nickelcarbonyl ist zur Zeit mit 0,1 ppm angegeben (48). Bereits 4 ppm (= 28 mg/m³) sollen nach einer Expositionsdauer von nur einer Minute schwere toxische Wirkungen haben (48). 30 ppm sind für den Menschen sofort letal (46). Bestimmungen des Nickelgehalts im Urin lassen Rückschlüsse auf die Schwere der Intoxikation zu. Normalerweise finden sich 1 bis 3 ‰ Nickel im Urin. Bei Werten um 10 ‰ zeigen sich schon erste Vergiftungssymptome und bei Werten über 50 ‰ sollte in jedem Falle eine Krankenhauseinweisung erfolgen (46,48).

Chemische Pneumonie durch Nickelcarbonyleinwirkung

In einer ausführlichen Publikation berichten Ludewigs und Thiess 1970 (48) über ihre werksärztlichen Erfahrungen mit 46 Nickelcarbonylvergiftungen, von denen 7 schwer und 2 letal verliefen. Diese beiden letal endenden Fälle fanden im Rahmen eines Unfallgeschehens am 25.1.1958 statt, bei dem noch weitere 4 Personen schwer betroffen waren. Es wurde eine 40 minütige Reperatur an einem Rührkessel durchgeführt, in dem sich ein nickelcarbonylhaltiger Katalysator befand. 4 abwechselnd mit einer Frischluftmaske geschützte Schlosser klagten im Anschluß an die Arbeit über Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und Übelkeit. Nach einer Latenzzeit von 2 bis 3 Stunden sowie 24 bzw. 48 Stunden kam es zu Ateminsuffizienz, Tachykardie, Lungenödem, Bronchopneumonie und Kreislaufschwäche mit entsprechender Symptomatik. Diese erreichte nach 4 bis 6 Tagen ihren Höhepunkt, um dann im Laufe von 8 bis 14 Tagen wieder abzuklingen. In einem Fall betrug die Arbeitsunfähigkeit 20 Wochen.

Zwei Kontrollpersonen, die direkt neben dem Rührkessel standen, trugen keine Frischluftmasken. Bei einem der beiden Männer trat 36 Stunden nach dem Unfallgeschehen ein nicht mehr zu beherrschendes Lungenödem auf, das zum Exitus führte; der andere verstarb nach 3 Tagen an Kreislaufversagen.

Die Obduktion ergab eine hämorrhagische, fleckige, teilweise konfluierende Pneumonie beider Lungenunterlappen sowie ein Ödem beider Lungen. Die Nickelkonzentration erreichte im Lungengewebe 110 ‰

(bzw. 10 γ %), in der Niere 70 γ % und in der Leber 65 γ %. Die letzte Urinprobe wies eine Nickelkonzentration von 1100 γ % bzw. 305 γ % auf.

Hackett und Sunderman (1968) (45) finden nach Tierversuchen mit Nickelcarbonyl im Lungengewebe hypertrophische Alveolarzellen mit vergrößerten, bizarr geformten Nuclei und Nucleoli und erhöhter Mitoserate, was sie als Folge der direkten intrazellulären Gewebeschädigung durch Nickelcarbonyl interpretierten.

In den letzten Jahren publizierten Sunderman 1971 und Jones 1973 (46) 8 weitere Beobachtungen einer Nickelcarbonylintoxikation, von denen 2 letal endeten. Die Krankheitsverläufe entsprachen den oben beschriebenen. Besonders bemerkenswert ist die lange Latenzzeit von bis zu 48 Stunden, die zwischen Exposition und Einsetzen der Symptomatik verstreichen kann. Nach Sunderman und Kincaid (1954) (49) kann sie sogar bis zu 8 Tagen betragen.

Tierversuche mit Nickelcarbonyl an Ratten und Hunden, die Sunderman et al 1961 (50) und Hackett und Sunderman 1968 (45) durchführten, zeigten, daß 0,8 bis 1,0 mg/l Luft in 30 Minuten ausreichten, um nach 36 bis 48 Stunden eine Pneumonie bei den Tieren zu erzeugen. Histologisch wurde die Pneumonie bestätigt. 24 Stunden nach der Intoxikation erreichte die Nickelkonzentration im Urin ihr Maximum.

3.1.1.4. Zinkchlorid

Verwendung und Reaktionsweise

Zinkchlorid (ZnCl_2) ist eine Verbindung, die bei Rauchbombenexplosionen freigesetzt wird. Nach Zündung von Nebelkerzen oder Nebeltöpfen entsteht ein Primärnebel, der aus Zinkchlorid und amorphen Kohlenstoffen besteht. Das äußerst hygroskopische Zinkchlorid reagiert mit dem Wasserdampf der Luft unter Bildung von basischen Zinkchloridhydraten und Chlorwasserstoffgas. Dieses reißt seinerseits in der Luft große Wassermengen an sich, so daß Salzsäurenebel entstehen. Der so gebildete Sekundärnebel enthält also Zink-

chlorhydrate, Salzsäurenebel und amorphe Kohlenstoffe.

Der angeführte Reaktionsablauf und die Nebelzusammensetzung sind vor allem vom Feuchtigkeitsgehalt der Luft abhängig. In geschlossenen Räumen und bei Lufttrockenheit dringt das aus dem Primärnebel gebildete Chlorwasserstoffgas in die oberen Luftwege ein, bindet dort Wasser an sich und führt so zu in Abhängigkeit von der HCl-Konzentration stehenden Reiz-, Ätz- oder nekrotischen Wirkungen. Das Zinkchlorid vermag aufgrund seiner geringen Teilchengröße und seiner geringen Löslichkeit bis in die Lungenalveolen zu gelangen. Dort ruft es durch seine eiweißfällende Wirkung die sekundären Lungenparenchymschäden hervor (58).

Chemische Pneumonie aufgrund von Zinkchlorideinwirkung

Zinknebelintoxikationen treten auf, wenn eine Nebelkerze oder -topf in einem teilweise oder ganz geschlossenen Raum gezündet wird und die betroffenen Person nicht durch eine ABC-Maske geschützt ist. Von der Intensität der Nebelexplosion hängt der Verlauf der Zinkchloridintoxikation ab, der von einer milden passageren Verschlimmerung eines bronchitischen Syndroms bis zum akut lebensbedrohlichen Krankheitsbild mit Lungenödem, interstitieller, peribronchialer und perivaskulärer Entzündung reichen kann (55).

Schmahl berichtete 1974 (58) über 11 Zinknebelintoxikationen, die er innerhalb von 6 Jahren behandelte. Bei 2 seiner Patienten kam es zu lebensbedrohlichen Krankheitsbildern, bei 2 weiteren zu passagerer Verschlimmerung eines schon bestehenden bronchitischen Syndroms. Bei den übrigen Patienten war die Exposition so gering, daß keine pathologischen Befunde erhoben werden konnten. Nur in einem der beiden lebensbedrohlichen Fälle findet man genauere Angaben über die Intoxikationsbedingungen. Der Patient befand sich in einer 10 m langen, 50 cm breiten Röhre (2 m^3), vor deren beiden Enden eine Nebelkerze gezündet wurde, deren Schwaden durch Wind in das Rohr gedrückt wurden. Nach wenigen Minuten konnte der Patient befreit werden.

Zwischen Intoxikation und Einsetzen der Symptomatik liegt eine

Latenzzeit von mehreren Stunden, deren Länge von der Schwere der Exposition abhängig ist. Es entwickelt sich ein Lungenödem und eine chemische Pneumonie, die im Röntgenbild als schleierartige Lungeneintrübung mit disseminierten fleckigen Verdichtungen und einer unscharfen Gefäßzeichnung imponiert (56). Eine Besserung der Symptomatik tritt bereits nach wenigen Tagen ein, obwohl die röntgenologisch darstellbaren pneumonischen Veränderungen erst nach 2 bis 4 Wochen verschwunden sind.

Bei dem oben beschriebenen Fall einer besonders schweren Vergiftung war noch 8 1/2 Monate nach dem Unfall eine deutliche restriktive Ventilationsstörung mit stark verminderter statischer Lungendehnbarkeit festzustellen, so daß ein generalisierter fibrotischer Lungenumbauprozess angenommen werden konnte. Weitere Komplikationen bei den von Schmahl beschriebenen Fällen waren ein Bronchialkrampf und ein Pneumothorax (58). Massive Exposition kann den Exitus zur Folge haben. So berichtet Evans 1945 (53) über einen Unfall auf Malta, bei dem von 70 betroffenen Personen 10 an einer Pneumonie verstarben.

Fischer beschrieb 1974 (54) die postmortalen Lungenveränderungen von 2 Patienten, deren Zinknebelvergiftung unbestimmter Konzentration nach 6 bzw. 11 Tagen letal endete. Histologisch lassen sich in beiden Fällen nekrotisierende Tracheitis, Bronchitis, Bronchopneumonie mit Gefäßthrombosen und eine Bronchiolithis obliterans finden.

Untersuchungen von Johnson et al (1961) (56) an 3 Patienten, bei denen auch die Intoxikationsbedingungen nicht näher beschrieben werden, und von Pare und Sandler (1954) (57) decken sich mit den Befunden von Schmahl.

Ein wesentlicher Parameter zur Bestimmung der Vergiftungsintensität ist die Zinkausscheidung im Urin. In dem oben von Schmahl dargestellten Fall betrug sie das 60fache des Normalwerts, bei den Patienten von Johnson das Doppelte bzw. Dreifache. Normalerweise liegt die maximale Urinkonzentration bei 1,0 mg Zink pro Tag.

3.1.1.5. Nitrosegase

Chemie und Vorkommen

Es gibt eine Reihe von Nitrosegasen, die bei Arbeitsprozessen in Landwirtschaft und Industrie freigesetzt werden können und die für den Menschen toxisch sind. Normalerweise treten Distickstoffmonoxid, auch als Lachgas bekannt (N_2O), das farblose Stickoxid (NO) und zwei Formen von Stickstoffdioxid NO_2 , ein rotes Gas, und N_2O_4 , ein gelbes Gas, auf. Außerdem kommen Stickstofftrioxid (N_2O_3) und Stickstoffpentoxid (N_2O_5) vor. Diese zerfallen aber bei Zimmertemperatur und Luftzufuhr in NO_2 und N_2O_4 (65).

Verantwortlich für die Toxizität der Nitrosegase sind Stickstoffdioxid (NO_2) und sein Dimer, Stickstofftetraoxid (N_2O_4). Bei Zimmertemperatur bilden diese beiden Oxide ein stechend riechendes, oranges Gas, das seine Farbe bei Temperaturanstieg mehr ins Rotbraune oder Gelbe ändert. Bei 40°C liegt eine Mischung von 30% NO_2 und 70% N_2O_4 vor (64).

Nitrosegase werden bei vielen industriellen Prozessen frei, z.B. entstehen sie als Nebenprodukt bei der Reaktion von Salpetersäure oder salpetriger Säure mit Metallen oder organischem Material. Sie treten auch als Nebenprodukt in der chemischen Industrie auf, so bei der Herstellung von Sprengstoffen, Farben oder Zelluloid. Außerdem werden sie bei Sprengungen oder Schweißvorgängen freigesetzt, sind Komponente von Düsentriebwerks- oder Raketentreibstoff und bilden sich bei Unfällen mit Salpetersäure.

Neben dem industriellen Bereich ist besonders die Gefährdung durch Nitrosegase in der Landwirtschaft hervorzuheben, da sich Stickstoffdioxid bei anaerober Fermentation in Futtersilos entwickelt. Hayhurst und Scott beschrieben 1914 (66) den ersten Todesfall durch "Silo-Gas". Allerdings nahmen sie an, daß es sich um eine Vergiftung durch Kohlendioxid handelt. Ab 1949 wurde als Ursache der "Silo filler's disease" eine Intoxikation durch Stickstoffdioxid verantwortlich gemacht (76, zitiert nach 67). Durch anaerobe Fermentation entstehen aus den in Pflanzen vorhandenen Nitraten Nitrite

und Sauerstoff. Diese Nitrite verbinden sich im Silo mit organischen Säuren und es bildet sich salpetrige Säure. Wenn die Temperatur im Silo mit der Fermentationstätigkeit ansteigt, zerfällt die salpetrige Säure in eine Mischung von Stickstoffdioxiden, letztlich in NO_2 und N_2O_4 . Diese Gase sammeln sich am Boden des Silos, da sie schwerer als Luft sind. Die Anreicherung von Nitraten in Pflanzen wird begünstigt durch hohe Nitratkonzentration in der Erde, z.B. nach Kunstdüngergebrauch, Trockenheit sowie starker Bestrahlung durch UV-Licht (64).

Die Entwicklung von Nitrosegasen beginnt einige Stunden nach der Füllung des Silos, erreicht ihren Höhepunkt ein bis fünf Tage später und bleibt in toxischen Mengen noch zwei Wochen oder länger bestehen. Konzentrationen von 4000 ppm sind beschrieben worden (69), normalerweise betragen sie 150 bis 1900 ppm (60). Als biologischer Grenzwert für eine 24-stündige NO_2 -Exposition gilt 0,5 ppm (= $940 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (61). In der Industrie sollte eine maximale Arbeitsplatzkonzentration von 5 ppm nicht überschritten werden und mehr als 50 ppm sind auch bei kurzer Expositionsdauer gesundheitsgefährdend (67,75).

Wirkung auf den Organismus

Gelangen Stickstoffdioxide in die Bronchiolen und Alveolen des Respirationstrakts, so reagieren sie mit dem dort vorhandenen Wasser und es kommt zur Bildung von salpetriger- und Salpetersäure. Diese Säuren reagieren mit den Alkalisalzen des Gewebes und es entstehen Nitrite und Nitrate, die ausgedehnte lokale und systemische Gewebsschäden hervorrufen (64,79). Stickstoffdioxid ist ein starkes Oxidationsmittel, welches die Lecithine der biologischen Membranen und ungesättigte Fettsäuren oxidiert (78). Dies führt zur Denaturierung von Kollagen und Elastin sowie zur Inaktivierung von Enzymen, z.B. LDH (68). Außerdem können Nitriten Hämoglobin zu Methämoglobin oxidieren oder an der Bildung von Nitrosaminen, potentiellen Carzinogenen, beteiligt sein (65). Lowry und Schuman publizierten 1956 (64,70) eine Untersuchung über die klinische Symptomatik unterschiedlicher Inhalationskonzentra-

tionen von Stickstoffdioxid, die sie anhand der bis dahin vorliegenden Literatur über Tierversuche und Unfälle mit Nitrosegasen erstellt hatten. Es wurde versucht, anhand der klinischen Symptomatik die vorhandenen Publikationen den verschiedenen Gruppen der folgenden Tabelle zuzuordnen. Genaue Angaben über Stickstoffdioxidkonzentrationen konnten in keinem der Fälle gemacht werden.

Gruppe	Konzentration der Nitrosegase	Klinische Folgen	Lit.	Prognose	Lit.
1	500 ppm	akutes Lungenödem schwere Hypoxämie Bronchospasmus	73,80	Exitus in weniger als 48 h	73,80
2	300-400 ppm	Lungenödem Bronchopneumonie	62,67 64,71 77,80	Exitus in 2 bis 10 d Spätschäden Ausheilung	64,77 80 64 67
3	150-200 ppm	Bronchiolitis fibrosa obliterans	59,67 69,72 79,81	Exitus in 3 bis 5 Wochen	69,81
4	50-100 ppm	Bronchiolitis obliterans mit fokaler Pneumonie	71	Spätschäden Ausheilung	72,79 59,67
5	25-75 ppm	Bronchitis ev. Pneumonie	67,74 82,84	Spätschäden (selten) Ausheilung	82,84 74
6	10-40 ppm	chron. Lungenfibrose Emphysem	61,62 83	umstritten	

Chemische Pneumonie durch Stickstoffdioxideinwirkung

Inhalation von Stickstoffdioxidkonzentrationen, die über 500 ppm liegen, können zum plötzlichen Tod durch Laryngospasmus oder reflektorischen Atemstillstand führen (64).

Geringere Konzentrationen von 50 bis 400 ppm lösen einen mehrphasigen Krankheitsverlauf aus (82):

Phase	Zeit nach der Exposition	Klinische Symptomatik
1	sofort	akute Bronchitis, Lungenödem, Bronchospasmus, Hypoxämie
2	Stunden, Tage (Wochen)	Latenzphase
3	Stunden, Tage, Wochen	zunehmende Lungeninsuffizienz durch Lungenödem, Pneumonie, Bronchiolitis obliterans, Exitus oder Genesung
4	Monate, Jahre	eventuell chronische pulmonale Insuffizienz als Spätfolge

Obwohl eine große Anzahl von Publikationen über Luftverschmutzung oder Intoxikation durch Stickstoffdioxid in den letzten Jahren veröffentlicht wurde, sind Berichte über chemische Pneumonien durch diese Noxe selten. Häufig kommt es zu einem Mischbild von Lungenödem, Pneumonie und Bronchiolitis obliterans oder zu bronchitischen Symptomen.

1956 erschien eine ausführliche Arbeit von Grayson (64) über Stickstoffdioxidpneumonien, in der er neben 2 eigenen Beobachtungen über 57 Fälle in der Literatur berichtet, von denen 24 (42%) letal endeten. Allerdings scheint die Differenzierung zwischen Pneumonie und Bronchiolitis obliterans nicht immer berücksichtigt worden zu sein und Angaben über NO_2 -Konzentrationen finden sich nicht.

In den beiden von Grayson beschriebenen Fällen betrug die Expositionsdauer 5 bis 8 bzw. 2 bis 3 Minuten, was bei dem ersten Patienten zum Exitus führte. Es kommt auch zum letalen Ausgang, wenn die betroffenen Personen durch die NO_2 -Einwirkung bewußtlos werden und so den Gasen längere Zeit ausgesetzt sind (77, zitiert nach 64).

Die Inhalation ruft Augenbrennen, Schwächegefühl, Schwindel, schweren Husten und Ruhedyspnoe hervor. Nach einer Latenzzeit treten restriktive und obstruktive Ventilationsdefekte, metabolische Azidose und Hypotonie als Folge der direkten vasodilatatorischen Effekts von Nitrit- und Nitrationen auf. Der erste Patient von Grayson verstarb 29 Stunden nach dem Unfall, während der zweite sich innerhalb von 6 Tagen erholte. In beiden Fällen wurde die Diagnose "chemische

Pneumonie" gestellt und im ersten Fall durch die Autopsie bestätigt.

Morrissey et al veröffentlichten 1975 (71) eine Arbeit, in der eine chemische Pneumonie nach NO_2 -Intoxikation durch Nadelbiopsie der Lunge nachgewiesen wurde. Ein 21 jähriger Landarbeiter war während eines Monats 4 mal ca. 20 Minuten, beim letzten Mal eine Stunde in einem Silo beschäftigt, in dem ihn braune Dämpfe belästigten. Abruptes Einsetzen von Erbrechen, Schüttelfrost und Fieber zwangen ihn bei der letzten Exposition zum Abbruch der Arbeit. Der weitere Krankheitsverlauf entsprach dem einer chronischen Pneumonie, was einen Monat später durch eine Nadelbiopsie bestätigt wurde.

Histologisch fand man interstitielle Infiltrate von Monozyten, Lymphozyten und Makrophagen, eine fokale Epithelmetaplasie sowie eine fokale, organisierte Fibrose. Hier ist bereits der Übergang vom akuten Stadium der Pneumonie zu einer Bronchiolitis obliterans zu finden, der 10 bis 30 Tage dauern kann.

Lowry und Schuman (1956) (69), Moskowitz et al (1964) (72), Ramirez und Dowell (1971) (79), Schmid (1974) (81) und Horvath et al (1978) (67) berichteten über insgesamt 12 Patienten, bei denen eine Bronchiolitis obliterans durch Autopsie oder Lungenbiopsie nachgewiesen wurde. 3 der 12 Patienten verstarben 3 bis 4 Wochen nach der NO_2 -Intoxikation unbekannter Konzentration (69,81).

Autoptisch findet man fibrozelluläre Obliteration der Bronchiolen mit Einengung und Verödung der Lichtungen durch ausgedehnten Verlust und Desquamation der häufig feintropfig verfetteten Deckzellen und reichlich kollagenes Bindegewebe (69,81).

Die Bronchiolitis obliterans kann vollständig abheilen (72,79), doch werden in der Literatur auch persistierende Lungendefekte beschrieben. Müller (1969) (74) beobachtete bei 2 Patienten persistierende bronchitische Symptome 14 Monate nach der Intoxikation, doch hatten beide schon vor dem Unfall bronchitische Beschwerden. Becklake et al (1971) (59) berichteten über 7 junge Nichtraucher, die 64 Monate nach NO_2 -Exposition vermehrte in- und expiratorische Resistance sowie verminderte maximale Atem-

kapazität aufwiesen. Horvath et al (67) stellten nach 2 1/2 bis 13 1/2 Jahren meßbare Lungenfunktionsdefekte bei 5 ihrer Patienten fest.

Die Letalität der in der Literatur beschriebenen Intoxikationen beträgt 29% (67). Die Prognose hängt von der Stickstoffdioxidkonzentration und der Expositionsdauer ab; je früher Lungenödem und Pneumonie auftreten, um so schlechter ist die Prognose. So endeten 42% der von Grayson gesammelten Fälle gravierender Unfälle letal (64).

3.1.1.6. Ammoniak

Verwendung

Ammoniak (NH_3) ist ein farbloses, unangenehm riechendes Reizgas, das in verschiedenen industriellen Prozessen Verwendung findet, z.B. bei der Herstellung von Kunstdüngern, Sprengstoffen und Kühlvorrichtungen sowie bei der Synthese von Kunststoffen. Der Umgang mit flüssigem Ammoniak, das unter hohem Druck steht, ist in der Industrie weit verbreitet.

Wirkung auf den Organismus

Wie Chlorwasserstoff und Schwefeldioxid wirkt Ammoniak vornehmlich auf die Schleimhäute der oberen und mittleren Luftwege (97). Dort und an den Augen kommt es zu irritativen Effekten. Inhalation höherer Konzentrationen führt zu Lungenödem, das durch Bronchitis, Bronchiolitis, Bronchopneumonie und Atelektasen kompliziert wird (86,98). Erstmals berichtete Slot 1938 (95) über einen Unfall mit Ammoniak, bei dem 6 Frauen an Augen, Mund und Haut verletzt wurden. Es entwickelte sich eine persistierende Bronchitis. Eine der Betroffenen verstarb nach einem Monat. Die Autopsie ergab eine akute Laryngotracheitis, Lungenödem und eine akute Pneumonie.

3 Jahre später waren bei einem weiteren Unfall 47 Personen betroffen (Caplin, 1941 (86)), von denen 38 schwer verletzt wurden. 11 entwickelten ein Lungenödem, 7 starben daran innerhalb von 48 Stunden. Bei 6 weiteren Patienten kam es im Verlauf der nächsten Tage zum Exitus. Autopsien zeigten Entzündungen des Respirations-

trakts, Lungenödem und Bronchopneumonie.

In der Literatur finden sich bis heute mindestens 13 Publikationen (85,86,87,88,90,91,92,93,94,95,96,98,99) über Ammoniakvergiftungen, von denen über 200 Personen betroffen waren, 34 (16%) von diesen verstarben.

In keinem der Berichte werden Angaben über die Ammoniakkonzentrationen gemacht, denen die Patienten ausgesetzt waren. Die Expositionsdauer reichte von wenigen Minuten (98) bis zu 1 1/2 Stunden (90). Hohe Konzentrationen rufen auch bei kurzer Einwirkungszeit (87) Kornealdefekte, starke Irritation der mukösen Membranen im Respirationstrakt sowie Lungenödeme hervor (86,87,92,95,96,99). Führt die Primärschädigung nicht zum Exitus oder sind die Ammoniakkonzentrationen gering, so können sich chemische Pneumonie (86,88, 90,94), Bronchiolitis obliterans (96), Bronchiektasen (90,96,98) oder obstruktive Atemwegserkrankungen (87,90,93,98) entwickeln. Osmond und Tallents berichteten 1968 (94) über einen Unfall, bei dem einem Patienten Ammoniak in beide Augen, Nase und Mund spritzte. Innerhalb eines halben Tages kam es zu einer geringgradigen chemischen Pneumonie.

Kass et al behandelten 1972 (90) einen Patienten, der nach 30 minütiger Inhalation von Ammoniakdampf ausgedehnte Lungeninfiltrate im Thoraxröntgenbild aufwies. Es wurde eine diffuse Bronchopneumonie diagnostiziert.

Chaplin (86) fand bei den 34 Überlebenden Personen eines Unfalls keine bleibenden Lungenschäden. Zu diesem Ergebnis kamen auch Levy et al (92). Dagegen berichteten andere Autoren (87,90,98) über persistierende obstruktive Atemwegsbeschwerden (siehe Teil II "obstruktive Bronchialerkrankungen").

1980 führten Dodd und Gross (89) Tierversuche mit Katzen durch, die 10 Minuten lang 1000 ppm Ammoniak ausgesetzt wurden. Mittels Lungenfunktionstests und histologischen Untersuchungen wurde der Verlauf der Lungenveränderungen untersucht.

24 Stunden nach der Exposition lag bei den Tieren Dyspnoe, Anorexie und Dehydratation vor. Die Lungenhistologie zeigte Hämorrhagien, Ödeme und interstitielles Emphysem. Nach 7 Tagen war häufig eine

Bronchopneumonie zu sehen, die eventuell bakteriell oder viral bedingt ist. Nach 3 Wochen fand man in den Lungenfunktionstests eine signifikante Zunahme der funktionellen Residualkapazität. Die Resistance blieb über den Ausgangswerten. Die Spätfolge einer Ammoniakintoxikation sind durch eine chronische respiratorische Dysfunktion gekennzeichnet.

5.1.1.7. Chlorgas

Wirkung auf den Organismus

Chlor (Cl_2), ruft in gasförmigem Zustand bei längerer Exposition mit niedrigeren Konzentrationen eine Irritation der mittleren Atemwege hervor. In höheren Konzentrationen kann es zu Lungenödem und Bronchopneumonie kommen. Das gelbgrüne, stechend riechende Reizgas besitzt durch seine weitverbreitete industrielle Anwendung arbeitsmedizinisch-toxikologische Bedeutung und gilt nach Arsenwasserstoff und Phosgen als eins der giftigsten Gase. Allerdings werden relativ selten tödliche Intoxikationen verursacht, da der charakteristisch stechende Geruch frühzeitig das Vorhandensein von Chlor anzeigt. Die Geruchsschwelle liegt bei 0,02 ppm, der MAK-Wert wurde 1961 von 1,0 ppm auf 0,5 ppm herabgesetzt (106).

Die Auswirkungen einer Chlorgasintoxikation sind von der Konzentration abhängig. So führt die Inhalation ab 1000 ppm Chlor momentan zu Glottiskrampf, reflektorischem Atemstillstand und zum Glottisödem. Weitere tiefe Atemzüge haben eine schwere Schleimhautschädigung des Respirationstrakts mit nachfolgendem sofort einsetzendem Lungenödem und eventuell sogar den Tod im Schock zur Folge. Bei der Autopsie sind dann Anschoppung, Hyperämie und interstitielles Ödem der Lunge nachzuweisen (104).

Ein geringerer Chlorgehalt von ca. 10 ppm ruft anfangs Reizerscheinungen der Konjunktiven, des Nasen-Rachen-Raums und des Tracheobronchialsystems hervor. Dabei tritt heftiger Husten auf (104). In Abhängigkeit von der Konzentration und der Vorschädigung der Lunge durch chronische Bronchitis, Emphysem oder Zigarettenrauchen können sich die Erscheinungen zurückbilden. Nach einer

klinisch stummen Latenzperiode von 3 bis 8 Stunden gehen sie in ein toxisches Lungenödem über oder führen zur Ausbildung einer Bronchopneumonie auf dem Boden einer toxischen Bronchitis (104). In der Literatur überwiegen Publikationen über das Auftreten von Lungenödem nach akuter Chlorgasintoxikation (101,105).

Koenig und Wolff (104) berichteten in einer von 1963 bis 1969 durchgeführten Untersuchung an 236 Patienten mit Chlorgasintoxikation über 15 schwere klinische Erscheinungsbilder (6,4%) mit Komplikationen in 7 Fällen (3%). 3 dieser Komplikationen waren Lungenödeme (1,3%), 3 eine Bronchopneumonie (1,3%) und in einem Fall erfolgte frühzeitig der Exitus letalis im Schock, was einer Letalitätsrate von 0,42% entspricht. Es finden sich in der Publikation keine Angaben über die Chlorgaskonzentrationen, der die Patienten ausgesetzt waren.

Auch in der Veröffentlichung von Cordasco et al 1977 (102) gibt es keine Hinweise auf die Chlorkonzentrationen. Es wurden 15 akute Intoxikationen nach Antimon-Chlorid-Exposition untersucht. In 3 Fällen (20%) entwickelte sich auf der Basis eines Lungenödems eine Bronchopneumonie.

Adelson und Kaufmann publizierten 1971 (100) die histologischen Lungenbefunde von 2 Personen, die nach Inhalation einer unbekannten Chlorgasmenge innerhalb von 25 bzw. 76 Stunden verstorben waren. Es fanden sich bei beiden Patienten ein schweres Lungenödem mit zusätzlicher Pneumonie, sowie hyalinen Membranen, eine nekrotisierende Tracheobronchitis und multiple Lungenthrombosen.

Tierversuche von Elmes und Bell (103) an Ratten zeigten, daß Chlorgaskonzentrationen von 14 bis 18 ppm täglich für 1 bis 2 Stunden in 4 Wochen ulzerierende Tracheobronchitiden bei den Versuchstieren hervorriefen. Höhere Konzentrationen von 20 bis 80 ppm unter gleichen Bedingungen verursachen nekrotisierende Bronchitiden und pneumonische Veränderungen.

3.1.1.8. Bromgas

Wirkung auf den Organismus

Die Halogene Brom und Fluor sowie ihre Verbindungen verhalten sich in ihrer lungenschädigenden Wirkung ähnlich wie Chlor. Sie führen zu Reizerscheinungen an den Schleimhäuten des oberen Respirationstrakts und können so eine Reflexbronchokonstriktion auslösen. Niedrige Dosen beeinträchtigen die Membranfunktion der alveolo-kapillären Schicht und führen zu einem Lungenödem oder einer Bronchopneumonie.

Rupp und Henschler stellten 1966 fest (106), daß bei Probanden die Geruchsschwelle für Brom unter 0,01 ppm lag, während sie für Chlor mit 0,02 angegeben wurde. Die Reizerscheinungen an Nase und Rachen sind bei Brom stärker ausgeprägt als bei Chlor. Die Wirkungsstärke von Brom zu Chlor beträgt ungefähr 5 : 1, der MAK-Wert für Brom ist 0,1 ppm.

Ebenfalls 1966 veröffentlichten Schlagbauer und Henschler (107) die Ergebnisse von Tierexperimenten mit Mäusen, aus denen hervorging, daß bei einmaliger 3 bzw. 6 stündiger Chlor- und Bromexposition die Wirksamkeit von Chlor etwa doppelt so groß ist wie die von Brom. Als Maßstab wurden die LC 50-Werte genommen. Bei subletalen Konzentrationen und bei wiederholter Einwirkung kehrt sich das Bild um. Brom übertrifft dann deutlich die Effekte von Chlor. Histologisch steht bei Bromintoxikation ein toxisches Lungenödem als Todesursache im Vordergrund. Wird dieses überstanden, kommt es zu peribronchitischen Lungenveränderungen mit Abszedierung, die nach 8 bis 10 Tagen zu Spättodesfällen führen können (107).

3.1.1.9. Mangandioxid

Verwendung

Mangandioxid (MnO_2), auch unter der Bezeichnung Pyrolusit oder "Braunstein" bekannt, wird bei der Herstellung von Manganstahl, Trockenbatterien, zum Färben und Bleichen von Glas und in der chemischen Industrie benötigt. Es hat eine stark oxidative Wirkung.

Methylocyclopentadienyl-Mangan-Tricarbonyl (MMT) kann Mineralölen als Antiklopfmittel zugesetzt werden, was zur Entstehung von MnO_2 führt (114).

Chemische Pneumonie durch Mangandioxydeinwirkung

Die Mangantoxizität ist durch drei unterschiedliche Effekte charakterisiert (114):

- 1) "Metall dampf-Fieber" (110)
- 2) "Mangan-Pneumonitis" (108, 109, 110)
- 3) ZNS-Veränderungen, die ein Parkinsonismus-ähnliches Syndrom hervorrufen (112)

Der Überwiegende Anteil der Publikationen beschäftigt sich mit dem durch Mangan ausgelösten Parkinsonismus.

Mangandioxyd wird inhalativ aufgenommen, wenn Partikel, die kleiner sind als $5 \mu\text{m}$, in die Alveolen gelangen. Dort werden sie phagozytiert und in der zellulären Flüssigkeit gelöst (110). In Tierversuchen wurde nachgewiesen, daß eine Anreicherung von Manganoxyd im Lungengewebe stattfindet (110, 111). Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch die Leber über den Stuhl. Rodier (112) gibt 54 mg/kg Stuhl als Durchschnittswert für exponierte Personen an. Im Urin werden nur 10% ausgeschieden.

Brezina berichtete 1921 (108, zitiert nach 110) als erster über das Auftreten von Pneumonien bei Arbeitern einer Pyrolusitmühle. 5 von 10 Arbeitern verstarben 1 bis 6 Monate nach Arbeitsbeginn an einer Pneumonie. Ruttner (109, zitiert nach 110) stellte 1939 fest, daß von 1934 bis 1937 die durchschnittliche Erkrankungshäufigkeit an Pneumonie von Arbeitern einer Pyrolusitmine 17 von 1000 betrug, in einer Kontrollgruppe 0,54 von 1000. 6,4 von 1000 Arbeitern verstarben an einer Pneumonie. Der Manganoxydanteil im Pyrolusit lag bei 17%.

Davies (110) untersuchte von 1938 bis 1945 625 Arbeiter einer Kaliumpermanganat-herstellenden Fabrik, in der große Mengen von Staub aus $88\% \text{ MnO}_2$ -enthaltendem Pyrolusit freigesetzt wurden. Der Staub bestand zu 41 bis 66% aus MnO_2 . In 16 Fällen wurde eine klinisch eindeutige Lobär- oder Bronchopneumonie diagnostiziert, 2 mal

eine schwere Bronchitis. Auf 1000 Arbeiter bezogen erkrankten 26 an einer Pneumonie, während es im Bevölkerungsdurchschnitt nur 0,73 Erkrankungen pro 1000 Einwohner gab. Rodier (112) fand, daß 3,7% der Arbeiter in einer marokkanischen Manganmine pro Jahr an einer Pneumonie erkrankten.

Die Konzentration von Manganerosolen in Erzminen kann sehr hoch sein. So berichteten Schuler et al 1957 (113) über Mangankonzentrationen von 0,5 bis 46 mg/m³ in einer chilenischen Mine, Rodier (112) sogar über Konzentrationen bis 930 mg/m³ in marokkanischen Minen. Tierversuche von Davies 1946 (110), Zaidi et al 1972 (115) sowie Maigetter et al 1975 (111) führten zu Erkenntnissen über den Schädigungsmechanismus von Mangandioxid.

Zaidi et al (115) applizierten *Candida albicans*, Mangandioxid oder beides zusammen intratracheal bei Meerschweinchen und führten 180 Tage lang histologische Studien durch. Die Mangandioxidstäube hatten eine Partikelgröße von weniger als 5 µm und eine Konzentration von 50 mg in 1,5 ml steriler Kochsalzlösung pro Versuchstier. Mangandioxid alleine produzierte nach 180 Tagen den benignen Typ einer Pneumoconiose und eine Fibrose mit locker arrangierten Retikulinfasern. Applizierte man *Candida albicans* und Mangandioxid zusammen, kommt es nach 15 Tagen zu einer typischen Bronchopneumonie, der 30 % der Versuchstiere erlagen. Nach 180 Tagen findet man das Bild einer dichten retikulären und kollagenen Fibrose.

Die Versuche von Davies (110) und Maigetter et al (111) führten zu vergleichbaren Ergebnissen. Mangandioxid schädigt die Lungen unspezifisch und begünstigt so das Auftreten bakterieller, viraler oder durch Pilze hervorgerufener Pneumonien.

3.1.1.10 Kobalt

Verwendung

Kobalt (Co) ist ein Metall der Nebengruppe VIII a, das in Magnetfabriken, bei der Herstellung von Sinterhartmetallen und in der Keramischen- und Glasindustrie Verwendung findet. Kobaltkontaktmasse wurde in Deutschland in der Vorkriegs- und Kriegszeit zur

Benzinsynthese aus Kohle nach dem Fischer - Tropsch - Verfahren benötigt.

Wirkung auf den Organismus

Lungenerkrankungen durch Kobalteinwirkung werden im Rahmen der diffusen interstitiellen Lungenfibrose bei der Fabrikation von Sinterhartmetallen beobachtet, die bis zu 30%, durchschnittlich 8%, metallisches Kobalt enthalten. 1979 berichteten Reinl et al (119) über das Auftreten von Lungenfibrosen in einer Fabrik, die von 1936 bis 1962 Kobaltkontaktmasse produzierte.

33 exponierte Personen wurden röntgenologisch, klinisch und lungenfunktionsanalytisch untersucht und 4 Todesfälle in der Fabrik retrospektiv diskutiert. Eine Staubbemessung konnte nur 1962, im letzten Produktionsjahr durchgeführt werden. Sie ergab Werte, die unter dem damals zulässigen MAK-Wert von $0,5 \text{ mg/m}^3$ lagen. In den Anfangsjahren der Produktion mit wesentlich schlechteren Staubverhältnissen dürften Werte von 5 mg/m^3 im Durchschnitt und 10 mg/m^3 in Spitzen vorgelegen haben.

Bei 22 Arbeitern lag der Expositionsbeginn vor 1940, bei 11 nach 1940. Ergebnisse der untersuchten Personen nach Reinl et al (119):

	Expositionsbeginn	
	vor 1940	nach 1940
Anzahl der untersuchten Personen	22	11
Altersdurchschnitt bei Expositionsbeginn	26,2	32,5
Altersdurchschnitt bei Untersuchung	64	58,5
Klagen: Husten oder Atemnot	16 73%	7 64%
Klinik: Bronchitis, Emphysem	10 45%	1 9%
Lungenfunktionsanalytische Befunde (Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie, Atemgasanalysen, arterielle Blutgase)	7 32%	- -

Es zeigt sich, daß bei den Beschäftigten aus den ersten Produktionsjahren weitaus häufiger Bronchitiden, Emphysembrechitiden und asthmaähnliche Krankheitsbilder auftraten, als bei den Beschäftigten mit geringerer Staubexposition.

4 Todesfälle, die Fabrikarbeiter zwischen 1944 und 1960 betrafen, waren auf Lungenveränderungen zurückzuführen. Bei einem 1960 verstorbenen Patienten ergab die Obduktion eine schwere, unspezifische, doppelseitige, konfluierende Pneumonie mit ausgedehnter interstitieller Lungenfibrose, eine sogenannte Wabenlunge. Die 1944 und 1946 bei zwei verstorbenen Arbeitern durchgeführten Obduktionen zeigten ebenfalls bronchopneumonische Herde sowie Verdickung des Bindegewebes. Als Todesursache des letzten Patienten 1948 wurde in den Akten doppelseitige Pneumonie angegeben. Der Tod war nach 8 bzw. 10, 12 und 24 Jahren Arbeit mit Kobaltstaub eingetreten; als Ursache steht eine diffuse interstitielle Lungenfibrose im Vordergrund. Bei der Diskussion über die Entstehung der Hartmetallfibrosen haben Moschinski et al (1959) (118) neben konstitutionellen Faktoren allergisch-hyperergische Reaktionen ursächlich in Betracht gezogen, zumal Kobalt auch als Hautallergen bekannt ist (116,117,120).

3.1.1.11. Beryllium

Verwendung

Beryllium (Be) ist ein metallisches Element der II. Hauptgruppe. Es ist von wachsender Bedeutung in der modernen Industrie. So wurde z.B. 1969 an ca. 8000 Arbeitsplätzen in den USA Beryllium verwendet. Bis 1949 wurde Beryllium in größerem Umfang zur Herstellung von Radoröhren und fluoreszierenden Lampen benötigt, heutzutage spielt es in der Luftfahrtindustrie und beim Bau von Kernreaktoren eine Rolle. Hautkontakt oder Inhalation von Berylliumoxid (BeO)-enthaltendem Staub kann akute oder chronische Intoxikationen zur Folge haben. Auch der Kontakt mit löslichen Verbindungen wie BeF_2 , BeSO_4 oder BeCl_2 führt zu Vergiftungen. In den USA wurde 1952 das "Beryllium Case Registry" eingerichtet, um die durch Beryllium verursachten Erkrankungen zentral zu registrieren und ihren Verlauf zu beobachten, so daß Spätschäden erfaßt werden können (128).

Wirkung auf den Organismus

Man unterscheidet zwischen akuten und chronischen Folgen nach Kontakt mit Beryllium und Beryllium-haltigen Verbindungen. Die Symptome der akuten Vergiftung treten etwa 10 bis 12 Tage nach der ersten Exposition auf. Es kann zu Kontaktdermatitis, Konjunktivitis, Rhinitis, Reizung der oberen Atemwege sowie einer chemischen Pneumonie kommen (124,131).

Die chronische Erkrankung ist die sogenannte "Berylliose" (125, zitiert nach 126) mit den Hauptsymptomen Dyspnoe, Husten, Ermüdungserscheinungen, Gewichtsverlust und Beklemmungsgefühl in der Brust. Röntgenologisch findet man granulomatóse Lungenveränderungen. Die Berylliose wird erst nach einer Inkubationszeit von Monaten bis zu 10 Jahren manifest und kann von Berylliumkonzentrationen, die unter $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ liegen, ausgelöst werden. Diese Konzentration ist der derzeitige MAK-Wert für Beryllium (128,133).

Als Ursache der akuten Berylliumerkrankung werden physikalische bzw. chemische Einwirkungen von Berylliumverbindungen oder eine allergische Genese diskutiert. Zu ersteren gehört die Irritation des retikuloendothelialen Systems durch Berylliumionen (132) und die kompetitive Hemmung der alkalischen Phosphatase durch Beryllium, indem es mit Magnesium um das Enzym konkurriert, welches von Magnesium aktiviert wird (123).

De Nadi et al (1949) (122) und McCord (1951) (130) vertreten die Ansicht, daß durch Beryllium immunologische Prozesse in Gang gesetzt werden. Nach ihren Beobachtungen wird inhaliertes Beryllium anfangs im retikuloendothelialen System deponiert und bildet dort mit körpereigenen Proteinen einen Antigenkomplex. Dieser stimuliert später die Produktion von Antikörpern. Die Antigen-Antikörper-Reaktion findet zwischen den sensibilisierten Geweben und dem Antigen, dem Beryllium-Protein-Komplex, statt.

Diese Theorie wird durch die Tierversuche von Chiappino et al (1969) (121) sowie Marx und Burrell (1973) (129) gestützt. Chiappino et al wiesen nach, daß es bei sensibilisierten Meerschweinchen nach erneuter Berylliumexposition zu morphologischen Lungen-

veränderungen kommt, die einer Hypersensibilitäts Pneumonie entsprechen. Marx und Burrell stellten in ihren Versuchen verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut bei den sensibilisierten Tieren fest.

Chemische Pneumonie nach Berylliumeinwirkung

Nishimura berichtet 1966 (131) über sehr detaillierte klinische und experimentelle Untersuchungen akuter Berylliumintoxikationen. Das von ihm beschriebene Kollektiv umfaßt 192 akut erkrankte Personen, die in einer Beryllium-verarbeitenden Fabrik beschäftigt waren. Bei 11 (= 5,7%) von ihnen entwickelte sich eine chemische Pneumonie.

Die epidemiologische Studie führte zu folgenden Ergebnissen:

- Berylliumvergiftungen traten nur dann auf, wenn bereits vorher Berylliumexposition vorlag.
- Epicutantestung mit 1%iger Na_2BeF_4 -Lösung verlief in allen Erkrankungsfällen positiv.
- Die Erkrankung setzte schon kurz nach dem ersten Kontakt mit Beryllium ein, nämlich 2 Wochen bis 6 Monate nach Arbeitsbeginn.
- Das Auftreten von Berylliumpneumonien ist an Arbeitsprozesse gebunden, in denen relativ viel Berylliumoxid freigesetzt wird, wie Extraktions- und Legierungsprozesse. Hier betragen die Konzentrationen 1 bis $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$.
- Die Berylliummenge, die zur Schädigung führte, ist im Vergleich zu anderen Berufserkrankungen gering; sie lag bei maximal $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$, meist nur bei $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ oder darunter.
- Röntgenbilder des Thorax ließen 1 bis 3 Wochen nach den Initialsymptomen eine diffuse noduläre Verschattung erkennen, die sich über die gesamte Lunge ausbreitete.

Nishimura interpretierte die Ergebnisse dahingehend, daß bereits geringe Berylliumkonzentrationen einen Sensibilisierungsprozeß induzieren, der zu akuter chemischer Pneumonie führen kann.

Um seine Theorie zu sichern, untersuchte Nishimura in Tierexperi-

menten die intra- und epicutane Reaktion von Meerschweinchen auf Beryllium. Er verglich eine mit Na_2BeF_4 vorbehandelte Gruppe mit einer unbehandelten und beobachtete die Reaktionen der intraperitonealen Zellen von Mäusen nach Na_2BeF_4 -Injektion. Die Ergebnisse weisen auf eine Sensibilisierung durch Beryllium hin, da die Reaktionen in vorbehandelten Tieren wesentlich stärker verliefen. Freiman und Hardy berichteten 1970 (126) über die histologischen Lungenveränderungen von 6 Patienten, die nach akuter Berylliumexposition verstarben. In allen Fällen lag das Bild einer unspezifischen akuten und subakuten Bronchitis und Pneumonitis vor. Der Berylliumgehalt des Lungengewebes bewegte sich zwischen 0,4 und 180 mcg/100 gm (die drei anderen Werte: 18, 20, 98 mcg/100 gm). In den Fällen mit den niedrigen Gewebskonzentrationen überwog das intraalveoläre Ödem, in den Fällen mit höheren Konzentrationen die hyalinen Membranen sowie die pneumonischen Veränderungen. Die von Nishimura beschriebenen Pneumonien bildeten sich in durchschnittlich 42 Tagen zurück. Anschließende Beobachtungen in einem Zeitraum von 2 bis 7 Jahren erbrachten keinen Hinweis auf einen Übergang in die chronische Erkrankungsform. Ein letaler Ausgang wird in ca. 6 bis 12% der Fälle beschrieben und tritt meist auf dem Höhepunkt der Erkrankung durch Erstickung oder Herzversagen auf (127, 134).

3.1.2. organische Substanzen

3.1.2.1. Phosgen

Verwendung

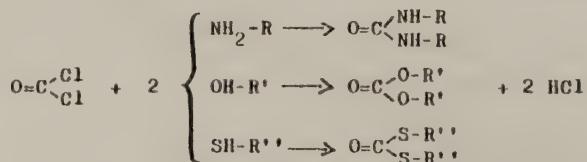
Karbonylchlorid ($\text{O}=\text{C}\begin{smallmatrix} \text{Cl} \\ \text{Cl} \end{smallmatrix}$), bekannter unter der Bezeichnung Phosgen, wurde erstmals 1812 von Davy synthetisiert. Doch erst 1915 gelangte es zu trauriger Berühmtheit, da es im ersten Weltkrieg als Kampfgas eingesetzt wurde und ungefähr 80% aller durch Kampfgas hervorgerufenen Todesfälle verursachte (144).

Heutzutage spielt es in der Industrie eine wichtige Rolle bei der Synthese von Isocyanaten und Polyurethanen, bei der Herstellung von Farben und als Zwischenprodukt in der pharmazeutischen Industrie. Außerdem kann Phosgen durch Erhitzen unbeabsichtigt aus Lösungen, Farben und unbrennbaren Flüssigkeiten, die chlorierte Kohlenwasserstoffe enthalten, freigesetzt werden. Man schätzt, daß pro Jahr weltweit 1 Million Tonnen Phosgen produziert werden und allein in den USA ca. 10 000 Arbeiter möglichen Kontakt mit Phosgen haben (141).

Charakteristisch für Phosgen ist der Geruch nach frischgemähtem Gras. Allerdings liegt die Geruchsschwelle um eine Zehnerpotenz höher als der MAK-Wert von 0,1 ppm (140). Die Dosis, bei der 50% der Intoxikationen tödlich enden (LCt_{50}) beträgt beim Menschen 1600 mg/m^3 in der Minute, was 400 ppm/min entspricht (135,138). Diller gibt sie mit 500 ppm/min an (141). Damit ist Phosgen um ein Vielfaches giftiger als Kohlenmonoxid.

Wirkung auf den Organismus

Da Phosgen auf Konjunktiven und oberen Respirationstrakt nur eine geringe irritative Wirkung ausübt, kann es durch Inhalation bis in die Alveolarregion der Lungen vordringen. Dort greift es die alveolo-kapilläre Schicht an, indem es NH_2 -, OH- und SH-Gruppen azetyliert (140,141):



Durch diese Reaktion werden Nukleinsäuren und Enzyme verändert, was wichtige Zellstoffwechselvorgänge blockiert. Aufgrund des Flüssigkeitsaustritts aus den Kapillaren infolge des Zusammenbruchs der Membranfunktion entsteht ein Lungenödem oder eine chemische Pneumonie.

Inhalation von hohen Phosgendosen, die die oben angegebene letal-

dosis überschreiten, können bereits vor Ausbildung eines Lungenödems des Exitus zur Folge haben. In diesem Fall greift Phosgen direkt die Erythrozyten an und es kommt zum Stillstand der Kapillarzirkulation (150).

Chemische Pneumonie und Lungenödem durch Phosgeneinwirkung

Der Überwiegende Teil des Schrifttums der letzten Jahre über Phosgenintoxikationen befaßt sich mit dem Auftreten von Lungenödem (139, 140, 141, 142, 143, 144, 148, 149); Bronchopneumonie und Bronchiolitis obliterans werden als Sekundärkomplikationen angegeben, welche späte Todesfälle hervorrufen können (140). Größere Statistiken seit 50 Jahren geben eine ziemlich einheitliche Letalität bei Phosgenintoxikationen von 1 bis 4% an (146, 149).

Bei akuter Exposition, die mehr als 50 ppm Phosgen pro Minute beträgt (141), treten Initialsymptome wie Augenbrennen, Husten, Dyspnoe und Nausea auf. Diese Symptome klingen nach ca. 2 Stunden ab. Es schließt sich eine Latenzperiode an. Schließlich bestimmt ein Lungenödem das klinische Bild (143, 144, 148, 149). Innerhalb von 2 Tagen kommt es zur Rückbildung der Ödemzeichen, während die toxische Pneumonie erst nach 10 Tagen ihren Höhepunkt erreicht, um dann im Laufe von 6 Wochen abzuklingen (145).

In der Literatur der letzten Jahre ist kein Fall einer chemischen Pneumonie durch Phosgeneinwirkung beim Menschen beschrieben worden. Doch führten Gross et al 1965 (145), Diller et al 1969 (139) sowie Cucinell 1974 (138) Tierexperimente durch, in denen nachgewiesen wurde, daß Phosgeneinwirkung zur chemischen Pneumonie führen kann.

Gross et al (145) untersuchten die Lungen von 117 phosgenexponierten und 18 nichtexponierten Ratten nach unterschiedlich langer Einwirkung verschiedener Phosgenkonzentrationen. Das Kollektiv wurde aufgrund des Produkts aus Konzentration mal Zeit in 4 Gruppen unterteilt. Gruppe 1 reichte von 13 bis 54 ppm/min, Gruppe 2 von 60 bis 96 ppm/min, Gruppe 3 von 108 bis 180 ppm/min und Gruppe 4 von 192 bis 360 ppm/min. Die lichtmikroskopische Untersuchung der Rattenlungen ließ eine Einteilung in leichte, mittelschwere und schwere

chronische Pneumonie sowie akute Pneumonie zu. Es zeigte sich, daß in Gruppe 1 und 2 die leichte chronische Pneumonie mit 58% bzw. 54% überwog, während es in den Gruppen 3 und 4 zu einer größeren Anzahl schwerer Pneumonien kam (bis 43%). In diesen beiden Gruppen traten außerdem in 57% der Fälle akute Pneumonien auf, teilweise mit fibröser Komponente. Die geringste, eine leichte Pneumonie verursachende Phosgendosis lag bei 15 ppm/min. Der Schweregrad der Pneumonien korrelierte in den Versuchen von Gross und Cucinell mit dem Produkt aus Phosgenkonzentration mal Expositionszeit.

Histologisch zeigte sich, daß durch geringe, unter 50 ppm/min liegende Phosgenkonzentrationen das Alveolarepithel angegriffen wird, was eine Alveolitis mit nachfolgender Epithelproliferation zur Folge hat. Das tiefergelegene Kapillargewebe wird nicht angegriffen, so daß kein Flüssigkeitsaustritt stattfindet (145). Verlaufskontrollen ergaben, daß am zweiten Tag nach der Exposition die Pneumonie am ausgeprägtesten war (145).

Diller et al führten 1979 (142) eine Untersuchung der Spätfolgen von Phosgenintoxikationen durch. Bei 12 ursprünglich gesunden Männern wurden 3 bis 9 Jahre nach toxischem Lungenödem Lungenfunktionsuntersuchungen durchgeführt. 3 der Untersuchten zeigten leichte bis schwere Störungen der Lungenfunktion, doch ließ sich ein entscheidendes Einzelkriterium nicht ermitteln. Das Ausmaß der Lungenfunktionsstörungen scheint dabei stärker von den Rauchgewohnheiten abhängig zu sein, als von der Schwere der ursprünglichen Vergiftung. Die Rückbildung der Lungenveränderungen nach Phosgenintoxikation scheint eine gute - wenn auch gelegentlich langsame - Prognose zu haben.

Im Tierversuch sind 2 bis 20 Tage nach subletaler Phosgenvergiftung ausgedehnte organpathologische Veränderungen festgestellt worden: Nekrosen von Alveolarwänden, Schleimhautnekrosen an Bronchiolen, lobuläres Emphysem, Bronchiolitis, Bronchitis, eitrige Infiltration und eitrige Einschmelzung bis zur Abszeßbildung (136,137,139,145). Die subletale Phosgenvergiftung erzeugt tierexperimentell ein Lungenemphysem.

3.1.2.2. Formalin

Formalin, eine 30%ige Lösung von Formaldehyd, findet hauptsächlich im Gesundheitswesen bei Sterilisationsprozessen oder in der Pathologie Verwendung. Häufig wird es aber auch in der Industrie benötigt, so in Färbereien und Gerbereien, in Schuh-, Gummi- und Streichholzfabriken sowie in Härtingsprozessen bei der Verarbeitung von Harzen.

Im Zusammenhang mit Formalinexposition werden asthmatische Beschwerden beschrieben (siehe Teil II: "obstruktive Bronchialerkrankungen"), doch wird auch das Auftreten einer akuten Pneumonie nach Inhalation von Formalindämpfen diskutiert.

Porter beschrieb 1975 (309) den Fall einer akuten Pneumonie bei einem 27 jährigen Pathologen, in dessen Anamnese kein Hinweis auf eine atopische Konstitution zu finden war. Nach zweistündiger Inhalation von Formalindämpfen und vorangegangener häufiger Formalinexposition klagte dieser über zunehmendes Beklemmungsgefühl in der Brust sowie Ruhedyspnoe. Röntgenaufnahmen zeigten ein beginnendes Lungenödem, Lungenfunktionsprüfungen eine eingeschränkte Vitalkapazität. Die Bestimmung der arteriellen Blutgase ergab einen P_{O_2} von 63 mmHg, einen P_{CO_2} von 30 mmHg und einen pH-Wert von 7,42.

Nach intensiver Behandlung des pneumonischen Prozesses mit Steroiden normalisierte sich der Zustand des Patienten in 5 Wochen. Ob es sich um eine akute chemische Pneumonie oder um eine Hypersensibilitäts Pneumonie handelte, konnte nicht geklärt werden.

Flischer (1901) und Skog (1950) (312) führten Tierexperimente an Ratten durch. Nach Einwirkung hoher Konzentrationen von Formalindämpfen kam es bei den Versuchstieren zu Bronchitis, intraalveolärem und perivaskulärem Ödem und diffusen intraparenchymalen Lungenhämorrhagien.

3.1.2.3. Isocyanate

Chemie und Verwendung von Isocyanaten wird ausführlich im Teil II der Arbeit im Zusammenhang mit dem Auftreten von obstruktiven Atemwegserkrankungen nach Isocyanatinhalation beschrieben.

Chemische Pneumonie nach Diisocyanateinwirkung

Als klinische Folgen von Diisocyanatexposition werden von Wegman et al (298) angegeben:

- 1) Irritation von Augen, Haut und Bronchialtrakt
- 2) akuter Bronchospasmus durch Hypersensibilitätsreaktion
- 3) chronische Atemwegsobstruktion
- 4) chemische Pneumonie

Die Mehrzahl der bisherigen Veröffentlichungen über Isocyanate berichten über das Auftreten von obstruktiven Atemwegserkrankungen. Auf diese wird im Teil II der Arbeit eingegangen.

Wesentlich seltener kommt es zu pneumonischen Prozessen. Stevens und Palmer (1970) (294) führten Versuche mit Ratten und Meerschweinchen durch. Nach einer dreimal sechs Stunden dauernden Exposition mit 10 ppm 2,6-Toluylendiisocyanat in der Atemluft verstarben alle Versuchstiere, während 1 ppm erst nach zehn Expositionen bei drei Vierteln der Tiere tödlich waren. Todesursache waren schwere Peribronchitiden und abscedierende Bronchopneumonien, mechanischer Verschuß der Atemwege durch abgelöste Bronchial- und Trachealschleimhaut und ein alveoläres Lungenödem. Die hier beschriebenen Lungenveränderungen sind auf toxisch wirkende Dosen zurückzuführen. Beim Menschen kommt es nur im Rahmen eines Unfalls zu derart massiver Exposition. Daher stehen bei ihm neben den obstruktiven Atemwegserkrankungen Hypersensitivitätspneumonien im Vordergrund, die durch eine Sensibilisierung mit Dosen hervorgerufen werden, die unter dem MAK-Wert von 0,02 ppm liegen.

Bisher veröffentlichten Charles et al 1976 (267), Fink und Schlueter 1978 (273) und Zeiss et al 1980 (300) Untersuchungen über Hypersensitivitätspneumonien nach Isocyanatkontakt bei insgesamt 6 Personen. Bei den von Charles et al (267) untersuchten Patienten lag eine unterschiedlich lange Kontaktdauer von 1 bis 5 Jahren vor, die bei 2 Personen ziemlich kontinuierlich kleinere Mengen betrug, während bei den beiden anderen eine stärkere kurzzeitige Exposition erfolgte. In dem von Fink und Schlueter (273) beschriebenen Fall hatte ein 2-monatige Arbeit, bei dem Patienten von Zeiss et al (300) eine 8-monatige Arbeit mit Diisocyanaten stattgefunden. Detailliertere

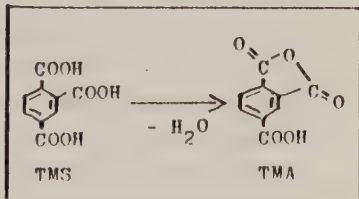
Angaben über die Diisocyanatkonzentrationen konnten nicht gemacht werden. Bei allen Patienten kam es zu unterschiedlich schweren pneumonischen Krankheitsbildern mit röntgenologisch nachweisbaren Infiltraten.

Eine von Charles et al (267) durchgeführte Lungenbiopsie zeigte bei einem der Patienten das gleichzeitige Bestehen einer akuten Entzündung neben dem Bild des Endstadiums einer Fibrose als Folge bereits abgelaufener Entzündungen. Charles et al deuteten den Befund als Hypersensitivitätspneumonie nach einer Immunantwort vom Typ III. Im Tierexperiment reagierten durch Diisocyanate sensibilisierte Kaninchen nach erneuter Isocyanatexposition mit massiven Lungendefekten im Sinne einer Hypersensitivitätspneumonie (267).

Zeiss et al (300) gelang es in immunologischen Studien an einem Diphenylmethan-Diisocyanat-exponierten Patienten, der an einer Pneumonie erkrankt war, präzipitierende Antikörper, die gegen MDI-HSA gerichtet waren, nachzuweisen. Es lagen vermehrt IgG-Antikörper sowie IgE-Antikörper vor, die spezifisch mit MDI-HSA reagierten.

3.1.2.4. Trimellitsäureanhydrid (TMA)

Trimellitsäureanhydrid, das Anhydrid der 1.2.4.-Benzoltricarbonsäure, ist bei vielen industriellen Prozessen Zwischenprodukt, so bei der Herstellung von Kunstharzen, Weichmachern, Farbstoffen, Tinten, Lacken und temperaturbeständigen Polymeren.



Da es in erster Linie zu asthmatischen Beschwerden als Folge eines Sensibilisierungsprozesses führt, wird es ausführlich im Teil II: "obstruktive Bronchialerkrankungen" besprochen.

Greenberger und Jenkins beschreiben aber 1977 (331) zwei Fälle einer chemischen Pneumonie nach Trimellitsäureanhydrid - Exposition. Diese trat bei einem Arbeitsprozess auf, in dem TMA-enthaltendes Material auf erhitzte Röhren gespritzt wurde, um einen korrosionsfesten Plastiküberzug herzustellen. Die freigesetzten TMA-Dämpfe führten bei zwei Arbeitern nach drei bzw. sechs Wochen in diesem

Arbeitsprozeß zu trockenem Husten, Dyspnoe, Hämoptysis, Fieber, Tachypnoe und Tachykardie. Es wurden verminderte P_{O_2} -Werte (42, bzw. 38 mmHg), ebenfalls erniedrigte P_{CO_2} -Werte (28, bzw. 33 mmHg) sowie ein erhöhter pH-Wert (7,47, bzw. 7,51) festgestellt. Eine Röntgenuntersuchung zeigte beidseitige Lungeninfiltrate; eine Lungenbiopsie Vaskulitis und Makrophagen im Alveolarlumen.

Ob diese Pneumonie ähnlich wie die asthmatischen Beschwerden durch einen Sensibilisierungsprozeß ausgelöst wurde oder chemische Irritation die Ursache war, konnte nicht festgestellt werden, doch nehmen die Autoren an, daß beide Prozesse nebeneinander ablaufen.

3.1.2.5. Haarspray

Haarspray besteht vorwiegend aus Polyvinylpyrrolidin und Schellack, sowie aus verschiedenen synthetischen und natürlichen Harzen in wässriger oder alkoholischer Lösung, Parfümen und aromatischen Ölen. Freon ist als Druckgas den Aerosolen zugesetzt.

Erstmals beschreiben 1958 Bergmann et al (151) pneumonische Lungenveränderungen bei 2 Patienten, die mehrere Jahre 1 bis 2 mal täglich Haarspray benutzt hatten. Das durch Haarspray ausgelöste Krankheitsbild ordneten die Autoren den "Thesaurosen" zu. Obwohl die beiden Patienten nahezu beschwerdefrei waren, zeigte das Thoraxröntgenbild diffuse Nodulation und flockige hiläre Verschattung. In einer Biopsie aus einem Skalenuslymphknoten fand man Granulome, die mit PAS angefärbt werden konnten.

Bis 1962 wurde über 13 weitere Fälle einer "Haarspray-Lunge" berichtet (152,154). In 3 Fällen konnten histologische Lungenuntersuchungen durchgeführt und PAS-positive Granulome nachgewiesen werden. Bei allen Patienten besserten sich die Beschwerden und die röntgenologischen Lungenbefunde, wenn der Gebrauch von Haarspray unterlassen wurde.

1976 publizierten Stringer et al (158) einen weiteren Fall einer Thesaurrose bei einer Arbeiterin, die 11 Monate lang in einer Haarsprayfabrik beschäftigt war. Sie klagte über Husten und Engegefühl in der Brust. Im Thoraxröntgenbild fand man diffuse noduläre Ver-

schattungen. Mittels einer offenen Lungenbiopsie diagnostizierten die Autoren eine Hypersensitivitätspneumonie. In Makrophagen waren hochpolymere Bestandteile des Haarsprays nachzuweisen. Nachdem die Patientin weiteren Kontakt mit Haarspray vermied, besserten sich die Lungenbefunde. Dies konnte auch spirometrisch verfolgt werden.

Die PAS-positiven Fremdkörpergranulome im Lungengewebe werden nach Bergmann et al (151) durch Phagozytose von hochmolekularen Harzbestandteilen des Haarsprays (Molekulargewicht 10^4 bis 10^6) induziert, da der menschliche Organismus nur Substanzen bis zu einem Molekulargewicht von 7×10^4 abbauen kann. Makromolekulare Verbindungen werden im RES gespeichert und lösen granulomatöse Reaktionen aus.

In der Literatur ist die Existenz der "Haarspraylunge" als eigenständiges Krankheitsbild umstritten und ihr Vorkommen in der von Bergmann et al publizierten Form konnte bisher von anderer Seite nicht bestätigt werden. PAS-positive Granulome findet man auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen. Nach den Beschreibungen ergeben sich differentialdiagnostische Schwierigkeiten zum Vorliegen einer Sarkoidose oder Histoplasmose.

1965 führten Giovacchini et al (155) Tierversuche durch, in denen Hunde 2 mal pro Tag 15 Minuten lang über 1 bis 2 Jahre Haarspray ausgesetzt waren. Histologische Lungenuntersuchungen ergaben bis auf eine minimale chronische peribronchiale Pneumonitis keine signifikanten Veränderungen.

Sehr detaillierte Untersuchungen von Brunner et al (1963) (153) mit Ratten und Meerschweinchen führten zu ähnlichen Ergebnissen. Verschiedene Haarspraysorten wurden getestet. Nur 0,5% der Haarspraypartikel sind kleiner als $10 \mu\text{m}$ und können die Alveolen passieren. McLaughlin und Bidstrup (1963) (156, zitiert nach 158) fanden in einer epidemiologischen Studie an 305 Frisuren in Großbritannien keine pathologischen Röntgenbefunde der Lunge.

Renzetti et al (1980) (157) verfolgte 2 Jahre lang den Verlauf von Röntgen- und Lungenfunktionsbefunden bei 25 Kosmetikerinnen, die haarsprayexponiert waren und 21 Kontrollpersonen. Sie fanden ebenfalls keinen Anhalt für das Vorliegen einer Thesauriose.

3.1.2.6. Reine Kohlenwasserstoff-Verbindungen

Chemie und Vorkommen

Unterschiedliche Kohlenwasserstoffe bilden in komplizierter Mischung die Bestandteile des Erdöls, aus dem sie durch Raffinierung und Cracking gewonnen werden können.

In der Toxikologie spielen besonders Kerosin und das in der englischsprachigen Literatur häufig erwähnte "Mineral Seal Oil" eine Rolle. "Mineral Seal Oil" ist ein leichtes Petroleumöl. Es besteht aus gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffen mit höherem Molekulargewicht als Benzin oder Kerosin. Es ist weniger flüchtig als diese Stoffe und besitzt eine größere Viskosität. Verschiedene Möbelpolituren enthalten bis zu 99% "Mineral Seal Oil". Andere bestehen aus weniger "Mineral Seal Oil" und einem größerem Anteil Naphthalin oder Kerosin (168).

Wirkung auf den Organismus

Vom physikalisch-chemischen Standpunkt aus müßte die Toxizität der Kerosinverbindungen größer sein als die von "Mineral Seal Oil", da Kerosin aufgrund seiner geringeren Viskosität und größerer Flüchtigkeit tiefer in die Lungen eindringen kann. Durch sein geringeres Molekulargewicht ist es außerdem reaktionsfähiger.

Klinische Beobachtungen zeigten allerdings, daß anscheinend "Mineral Seal Oil" eine größere toxische Wirkung hat. So betrug in einer 1962 publizierten Untersuchung an 760 Patienten (160) der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt der durch "Mineral Seal Oil" vergifteten Personen 7,5 Tage im Vergleich zu 2,1 Tagen bei Kerosinintoxikationen. Vielleicht spielt hier der attraktivere Geruch, Farbe und Geschmack von "Mineral Seal Oil" eine Rolle, so daß dieses in größeren Mengen aufgenommen wird (168).

Versuche von Ring und Nelson (1966) (171) an Ratten ergaben, daß die Toxizität von "Mineral Seal Oil"-Produkten und von Kerosin sich nicht wesentlich unterscheidet, da beide Stoffe gleichermaßen dazu führen, daß 60% der Versuchstiere innerhalb von 24 Stunden an einer Pneumonie verstarben. Die Letalitätsrate wurde

durch Magenspülungen nicht verändert.

Die Überwiegende Anzahl von Autoren (159, 161, 167, 168, 169, 171) vertritt die Ansicht, daß die toxische Wirkung von Kohlenstoff-Verbindungen nach oraler Aufnahme nicht durch Resorption aus dem Magen, sondern durch Aspiration hervorgerufen wird. Eade et al (1974) (161) führten folgende Argumente für diese Annahme auf:

- Eine Anzahl von Tierversuchen (163, 166) ergaben, daß bei Instillation von subletalen Kohlenwasserstoffdosen in den Magen keine Lungenschäden auftraten.
- Die LD_{50} von oral zu intratracheal appliziertem Kerosin verhält sich wie 140 : 1 (162). Große Mengen Kerosin müssen in den Magen gelangen, um durch gastrointestinale Resorption zu schädigen.
- Röntgenbefunde zeigen eine ungleichmäßige Lungenschädigung. Bevorzugt sind mittlere und untere Lungenfelder befallen (159, 167). Bei Resorption wären viel uniformere Lungenveränderungen zu erwarten.
- Der schnelle Beginn der Symptomatik mit sofort nachweisbaren pathologischen Lungenveränderungen ist nicht mit einer Resorption in Einklang zu bringen (162, 169).

Inhaltive Aufnahme von Kohlenwasserstoffverbindungen ruft keine pulmonalen Beschwerden hervor (161), jedoch intravenöse Injektion. Neald und Limacher (1978) (170) beschrieben den Fall eines 31-jährigen Mannes, der sich 2 bis 6 ml einer 99%igen Petroleumverbindung injiziert hatte und nach 8 Stunden eine diffuse chemische Pneumonie aufwies. Das spricht dafür, daß es nach ausreichender Kohlenwasserstoffresorption aus dem Magen zu pneumonischen Prozessen ohne Aspiration kommen kann.

Vergiftungen durch oral aufgenommene reine Kohlenwasserstoffe, meist durch Trinken von Möbelpolitur etc., spielen in der Pädiatrie eine große Rolle. Am häufigsten sind Kleinkinder von 1 bis 5 Jahren betroffen. So waren z.B. 1972 in den USA 4,6% aller Vergiftungsfälle bei Kindern unter 5 Jahren auf Petroleumprodukte zurückzuführen. Bei den tödlich verlaufenden Intoxikationen in die-

ser Altersgruppe sind sie für 25% aller Fälle verantwortlich. Im Zeitraum von 1962 bis 1968 war in den USA die orale Aufnahme von Kohlenwasserstoffen die zweithäufigste Ursache für Krankenhauseinweisungen nach akuten Vergiftungen (161).

Die Folgen einer Kohlenwasserstoffintoxikation können mehrere Organe betreffen (161):

- 1) chemische Pneumonie (in ca. 40% der Fälle (161))
- 2) ZNS-Schädigung mit Schwäche, Verwirrtheit und Koma; stärker ausgeprägt bei niedrigem Molekulargewicht der Kohlenwasserstoffe
- 3) viszerale Defekte mit gastrointestinalen Symptomen, Myocardio-pathie, Nierenschädigung mit Hepatosplenomegalie

Chemische Pneumonie durch Kohlenwasserstoffeinwirkung

In den USA und Kanada wurde von 1956 bis 1960 eine 760 Patienten umfassende Studie über Petroleumintoxikationen im Kindesalter durchgeführt (160), die umfangreiche statistische Ergebnisse lieferte. 55,5% der Vergiftungen wurden durch Kerosin verursacht. In 38% der Fälle - 41,9% bei Kerosin, 52,4% bei "Mineral Seal Oil" - traten pulmonale Komplikationen auf, in 28% ZNS-Symptome. Die Studie zeigt, daß eine Magenspülung die Prognose nicht verbessert. Nur 2 der 760 Patienten erlitten ihren Vergiftungen. Allerdings verstarben von 1951 bis 1958 763 Personen in den USA an Kohlenwasserstoffintoxikationen. Kinder unter 5 Jahren stellten 90% der Todesfälle.

In einer von 1961 bis 1964 von Mintz (168) durchgeführten Studie an 31 Patienten führte orale Kohlenwasserstoffaufnahme in 70% der Fälle zu einer chemischen Pneumonie, die in 2 Fällen letal endete (6,5%). Die von den Kindern aufgenommene Menge - meist Möbelpolitur - lag zwischen 10 und 30 cm³, doch war keine deutliche Abhängigkeit zwischen dosis und Wirkung festzustellen.

Eine dritte, 200 Fälle umfassende Untersuchung veröffentlichten Baldachin und Melmed 1964 (159); einer der Fälle verlief letal. 35% zeigten respiratorische Beschwerden, wie Husten, Tachypnoe und Rasselgeräusche.

Morrison (1976) (169), Neeld und Lumacher (1978) (170) sowie Lee und Seymour (1979) (167) berichteten jeweils über einen Patienten

mit Kohlenwasserstoffintoxikation.

Die häufigste Komplikation ist eine chemische Pneumonie. Die klinische Symptomatik beginnt mit einem Gefühl des Brennens am Mund und über der Brust, gefolgt von Husten und Würgen und anschließender Dyspnoe sowie vorübergehender Zyanose. Eventuell tritt Fieber nach ca. 30 Minuten auf und bei schwerwiegender Lungenbeteiligung kommt es zu Tachypnoe und Tachykardie. Die respiratorischen Beschwerden nehmen während der nächsten 24 Stunden noch zu, um dann ein Plateau zu erreichen und in den nächsten 2 bis 5 Tagen abzuklingen. Liegt eine schwere Lungenbeteiligung vor, so kommt es zu Lungenödem und Hämoptyse, ausgeprägter Zyanose und möglicherweise letalem Ausgang, gewöhnlich 24 Stunden nach der Aspiration (161,167,168,169).

In diesem Fall findet man autopsisch das Bild einer schweren, nekrotisierenden Bronchopneumonie mit Exsudat, Formationen von hyalinen Membranen an der Innenseite der Alveolen, vaskuläre Thrombosen, interstitielle Entzündung und Atelektasen (168,169).

Röntgenologisch zeigen sich nach 12 Stunden Zeichen einer Pneumonie, die nach 72 Stunden ihren Höhepunkt erreichen und einige Wochen bis Monate persistieren. Zwischen klinischer Symptomatik und röntgenologischen Veränderungen besteht nur eine geringe Korrelation.

Bei Kindern dauert der Krankheitsverlauf normalerweise 3 bis 5 Tage, bei Erwachsenen bleibt die Symptomatik Wochen bis Monate bestehen und es kann zu Komplikationen kommen (161).

Gurwitz et al untersuchten 1978 (165) 17 Kinder 8 bis 14 Jahre nach einer Kohlenwasserstoffpneumonie und stellten bei 14 (82%) Spätschäden fest. Es ergaben sich signifikante Differenzen der Lungenfunktion zwischen einer Kontrollgruppe und den explorierten Kindern, die in der folgenden Tabelle zusammengestellt sind:

Test		Kontrolle	Patienten	
FEV ₁	forced expiratory voume in one second	3,00 [±] 0,78	2,48 [±] 0,70	l/sec
MMEF	maximum midexpiratory flow rate	3,56 [±] 1,05	2,70 [±] 1,07	l/sec
$\dot{V}_{50}$	flow at 50% of vital capacity	3,89 [±] 1,17	2,97 [±] 1,23	l/sec
RV/TLC	residual volume as a percentage ot total lung capacity	21, [±] 3,50	26,3 [±] 7,20	%

Diese funktionellen Einschränkungen basieren wahrscheinlich auf dem Vorhandensein einer Residualfibrose in den Bronchiolen und manifestieren sich als Obstruktion der kleinen Luftwege und Inhomogenität der Ventilation. Mit einer Ausnahme waren keine röntgenologischen Veränderungen nachweisbar.

Gross et al führten 1963 (164) Tierversuche mit Ratten durch, denen intratracheal Kerosin instilliert wurde, um den Verlauf der histologischen Lungenveränderungen zu verfolgen. Durch die Aspiration von Kohlenwasserstoffen werden in den Lungen zwei unterschiedliche Prozesse eingeleitet. Es kommt zu einer akuten exsudativen Entzündung, die nach 2 bis 3 Tagen ihren Höhepunkt erreicht und anfangs die gleichzeitig ablaufende chronisch-proliferative Entzündung überdeckt. Diese erreicht nach ca. 10 Tagen ihr Maximum. Die beiden unterschiedlichen Reaktionen sind als Antwort von zwei ontogenetisch und anatomisch verschiedenen Geweben auf die gleiche Noxe aufzufassen: Die akute exsudative Entzündung ist die Antwort der Alveolarkapillaren (Mesenchym, mesodermale Herkunft), die chronisch proliferative Entzündung spiegelt die Reaktion der Alveolarmembran wieder (multipotente Zellen, endodermale Herkunft).

3.1.2.7. Mineralöle

Chemische Eigenschaften und Toxizität der Mineralöle

Als Mineralöle werden aus Erdöl stammende Kohlenwasserstoffe bezeichnet, die ein relativ hohes Molekulargewicht besitzen und daher auch eine größere Viskosität und geringere Flüchtigkeit als Kerosin oder Benzin haben. Aufgrund dieser chemischen Unterschiede wirken sie anders im Organismus als die leichteren Kohlenwasserstoffe. Diese können wesentlich schneller aus dem Organismus entfernt werden als die Mineralöle, welche eine sehr lange Verweildauer in der Lunge haben, weil sie zwar phagozytiert werden, aber erst durch Exspektion der Phagozyten mit dem Sputum endgültig entfernt werden können. Dadurch rufen Mineralöle jahrelang persistierende Läsionen hervor.

Zwei mögliche Reaktionen der Lunge auf das Eindringen von Mineralölen sind beschrieben worden (173, 180):

- 1) Mineralölgranulome, auch Paraffinom oder Lipoidpneumonie vom Erwachsenentyp genannt, die seltenere Form
- 2) chronische Mineralölpneumonie, auch als Lipoidpneumonie vom kindlichen Typ bezeichnet, die häufigere Form

Ursache für eine Schädigung durch Mineralöle ist der langdauernde exzessive Gebrauch von mineralöhlhaltigen Produkten wie Laxantien, Nasentropfen und Nasensprays, die durch Aspiration in die Lungen gelangen. Unterstützt wird dieser Vorgang noch durch Unterdrückung des Hustenreizes, welche durch Mineralöle selbst hervorgerufen wird und Hemmung der Ziliartätigkeit durch den Nasentropfen beigegebenes Menthol, sowie Einnahme der mineralöhlhaltigen Verbindungen in Rückenlage.

Mineralölpneumonie

Seit der erstmaligen Beschreibung des Krankheitsbilds einer Mineralölpneumonie 1925 durch Laughlen (181) sind bis 1953 in der Literatur über 400 Fälle bekannt geworden (180), doch ist die Dunkelziffer sehr groß, weil die Diagnosestellung intra vitam schwierig ist.

Als Beschwerden werden Atemnot, Reizhusten mit reichlichem Auswurf von weißlich-schaumigem Sputum und eventuell Schmerzen in der Brust angegeben (176). Doch nach Untersuchungen von Jampolis et al 1953 (180) verlaufen 50% der Fälle subjektiv ohne Beschwerden.

In den Röntgenbildern des Thorax sieht man bei den Mineralölgranulomen tumorartige Verschattungen mit einer gewissen Prädisposition in der rechten Lunge (174, 175). Bei den chronischen Pneumonien findet man ein uncharakteristisches streifiges und netzartiges Bild wie bei Lungenfibrosen oder interstitiellen Pneumonien (173). Daneben kommen auch diffus getrübbte pneumonieähnliche Bilder vor.

Als pathoanatomisches Substrat dafür ist histologisch das Bild einer chronischen Pneumonie mit fibrös verdickten Alveolarsepten zu sehen. Im Interstitium und in den Alveolen finden sich zahlreiche vakuolige Histiozyten - Lipophagen genannt - sowie Fremdkörper-

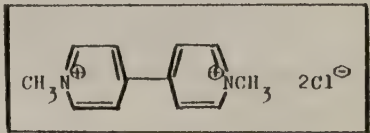
riesenzellen (172,174,175,177).

Die Diagnose stützt sich auf einen anamnestisch feststellbaren Mineralölgebrauch, auf persistierende röntgenologische Läsionen trotz geringer physischer Zeichen, eventuell auf eine Lungenbiopsie und schließlich auf eine Dünnschichtchromatographie der Sputumlipide (177).

Die Prognose einer Mineralölpneumonie ist im wesentlichen gut, da bei frühzeitiger Erkennung und Ausscheidung der Noxe größere Mengen Mineralöl abgehustet werden können. Daher dürfen zur Behandlung keine Antitussiva verwendet werden. Wird die Krankheit jedoch nicht erkannt und die Einnahme von Mineralölen fortgesetzt, kommt es zwangsläufig zum Fortschreiten des granulomatösen Prozesses und der restriktiven Ventilationsstörung. Der Exitus erfolgt dann zumeist durch Sekundärinfektionen. Hutchins und Boitnott berichteten 1978 (178) über zwei Fälle mit letalem Ausgang aufgrund einer Superinfektion mit atypischen Mycobakterien.

3.1.2.8. Paraquat

Paraquat, 1,1-Dimethyl-4,4-Dipyridylium-Chlorid, ist ein in über 130 Ländern benutztes Herbizid, das unter dem Namen



Gramoxone als 20%ige Lösung von Paraquat in Wasser im Handel ist.

Es kann nach oraler Einnahme schon in kleinen Mengen zum Exitus aufgrund einer progredienten Lungenfibrose führen. Die niedrigste in der Literatur erwähnte Menge für eine letale Dosis beträgt 12,5 mg pro kg Körpergewicht (191).

Von 1964 bis 1976 sind nahezu 600 Todesfälle durch Paraquatintoxikation bekannt geworden, teils durch irrtümliche Einnahme, zu 60% in suizidaler Absicht (188). Im Zeitraum von 1969 bis 1973 machten 54 Paraquatvergiftungen mit letalem Ausgang in England und Wales aber nur 0,4% von 15 000 letalen Intoxikationen aus, so daß die relative Häufigkeit der Paraquatvergiftung doch als gering eingeschätzt werden muß (183).

Bei äußerem Kontakt mit Paraquat kommt es zu Nagelschäden, Irri-

tation der nasalen Mukosa und Augenverletzungen, während die letale Intoxikation durch enterale Resorption erfolgt (192). Der charakteristische Krankheitsverlauf kann in 3 Phasen unterteilt werden (182, 184, 185, 187, 190, 191, 192):

1) gastro-intestinale Phase:

Direkt nach der Ingestion oder einige Stunden später treten spontan Erbrechen auf, Abdominalschmerzen aufgrund von lokalen Verätzungen im Gastrointestinaltrakt sowie nach 2 bis 3 Tagen Diarrhoe.

2) hepato-renale Phase:

Nach ca. 3 Tagen werden toxische Herz-, Leber- und Nierenschäden manifest, die als Myokarditis, Ikterus mit Bilirubin- und Transaminasenanstieg und Oligurie mit Harnstoff- und Kreatininerhöhung in Erscheinung treten. Ihre Rückbildung erfolgt nach 5 bis 10 Tagen.

3) pulmonale Phase:

Röntgenbilder lassen bereits nach 2 bis 3 Tagen bronchopneumonische Infiltrationen erkennen, aber erst ab dem fünften bis zehnten Tag kommt es als Anzeichen einer spezifischen pneumonischen Lungenveränderung zu Reizhusten, Dyspnoe und Hämoptysie. Diese münden schließlich in eine pulmonal bedingte Hypoxämie aufgrund einer progredienten Lungenfibrose mit letalem Ausgang nach wenigen Tagen bis 3 Wochen. Die Letalität beträgt bei den unfallmäßigen Vergiftungen 33 bis 50% (191).

Pathologisch findet man die der jeweiligen klinischen Phase entsprechenden Organveränderungen. Die Lungen sind voluminös und solid, hämorrhagisch und ödematös. Histologisch sieht man einen proliferativen Prozess mit erweiterten fibrosierten Alveolarsepten, hyalinen Membranen, Epitelverlust in Bronchen und Alveolen und Füllung der Alveolen mit Ödemflüssigkeit, die große Anteile von Fibrin enthält. Ähnliche pulmonale Veränderungen sind auch in Tierversuchen nachgewiesen worden (193). Im Ganzen ist das makroskopische Bild dem der "urämischen Pneumonie" ähnlich (182, 184, 185, 188, 193).

Die Diagnose einer Paraquatintoxikation wird durch den Nachweis von Paraquat in Urin und Sputum gestellt (189).

Aufgrund der relativ geringen Absorptionsquote von 5% ist es therapeutisch wichtig, möglichst früh Erbrechen auszulösen, außerdem Laxantien zu geben und eine forcierte Diurese einzuleiten (191).

3.2. Chemische Noxen als Ursache einer obstruktiven Atemwegserkrankung

3.2.1. anorganische Substanzen

3.2.1.1. Schwefeldioxid

Verwendung

Schwefeldioxid (SO_2) ist ein farbloses Reizgas, das weder brennbar noch explosiv ist und stechend riecht, allerdings bei Konzentrationen bis zu 8 mg/m^3 ($= 3 \text{ ppm}$) nicht wahrnehmbar ist. Es löst sich im Wasser zu schwefeliger Säure.

In der Industrie tritt es bei vielen chemischen Prozessen in Erscheinung, so z.B. bei der Erzeugung von Schwefelsäure, beim Sulfat-Zelluloseverfahren in der Papierindustrie sowie beim Bleichen verschiedener Stoffe wie Wolle oder Stroh. Außerdem wirkt SO_2 fungizid und wird zur Konservierung von Früchten und Fruchtsäften benötigt. Es spielt bei einer Anzahl von organischen Synthesen eine Rolle.

In den USA haben ungefähr 500 000 Beschäftigte fakultativ Kontakt mit Schwefeldioxidgas (196). Eine Gefährdung durch Schwefeldioxide wird heute vor allem im Rahmen des Umweltproblems diskutiert und zwar im Zusammenhang mit der durch Verbrennungsprozesse bedingten Luftverunreinigung. SO_2 gilt weitgehend als Maßstab für Luftverschmutzung (209). Die Konzentration anderer inhalativer Noxen läuft mit den Schwefeldioxidspiegeln parallel.

Die Tragweite der umweltbedingten SO_2 -Intoxikation ergibt sich aus epidemiologischen Studien. Erstmals kamen 1930 in Belgien 63 Menschen infolge nachweisbarer Smogeinwirkung um. Die größte Smogkatastrophe ereignete sich 1952 in London (206).

Maximalwerte für SO_2 in Industriegebieten liegen bei $0,8 \text{ mg/m}^3$ ($= 0,3 \text{ ppm}$) (Wanne-Eickel 1965 bis 1971 (210)), doch können auch Werte von 1 ppm erreicht werden (New York 1969 (197)). Der MAK-Wert für SO_2 beträgt 5 ppm. In den letzten Jahren wurden allerdings mehrere Studien veröffentlicht (194,195,202,203,208), in

denen nachgewiesen wurde, daß es bereits bei niedrigen Konzentrationen zu Atemwegsschäden kommen kann.

Wirkung auf den Organismus

Gelangt Schwefeldioxid durch Inhalation in den Respirationstrakt, so reagiert es dort auf den feuchten Schleimhautoberflächen mit Wasser, und es entsteht schwefelige Säure. Diese verursacht schwere Schäden der Mukosa (196). Die Folgen einer akuten Intoxikation entsprechen denen anderer Reizgasvergiftungen wie z.B. Nitrosengasen, Ammoniak oder Chlorgas.

In Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit kommt es zu Konjunktivitis, Reizhusten, Heiserkeit, Schmerzen und Beklemmungsgefühl in der Brust, Bronchitis, Bronchiolitis obliterans (200), Bronchospasmus, Lungenödem, Pneumonie, rasche Bewußtseinseintrübung und eventuell Erstickten durch reflektorischen Stimmritzenverschluß (196,198,199,206,207,211). Das akute Stadium der Intoxikation kann in einen chronischen Verlauf einmünden (91,196,206,207,211), wie er auch bei Arbeitern beobachtet wird, die langfristig Schwefeldioxidämpfen ausgesetzt sind. Der Atemwegswiderstand ist erhöht, chronische Katarrhe und chronische Bronchitiden sowie Emphysem, Lungenfibrose und Bronchiektasen sind weitere Folgen (195,198,208).

Nach Mallner (1974) (206) sind 7,7 ppm SO_2 eine für den Menschen gerade noch erträgliche Konzentration. Ab 20 ppm kommt es zur Irritation der Augen, mehr als 20 ppm schädigen den Respirationstrakt (199). Die letalen Konzentrationen liegen bei Grammdosen pro m^3 (206). In Tierversuchen (204,205) führten mehr als 700 ppm SO_2 bei Mäusen in 1 bis 3 Stunden zu tödlichen Lungenfunktionsausfällen, bei Ratten erst 2000 ppm. 330 ppm SO_2 lähmen die Zilien im Respirationstrakt und erhöhen den Tonus der terminalen Bronchien (206).

Islam publizierte 1972 (201) Untersuchungen, in denen er nachwies, daß hinsichtlich der bronchialen Reagibilität eine Adaption an SO_2 stattfindet. Je größer die Expositionskonzentration ist, um so rascher tritt die Adaption ein.

Aus den letzten Jahren liegen 6 Publikationen (91,196,199,206, 207,211) über akute Schwefeldioxidintoxikationen vor, bei denen insgesamt 14 Personen betroffen waren. 3 Fälle endeten letal. Es finden sich keine Angaben über die Schwefeldioxidkonzentrationen, doch betrug die Expositionszeit in allen Fällen 15 bis 20 Minuten. Nur der von Charan et al 1979 (196) beschriebene Unfall dauerte kürzer, doch müssen höhere Konzentrationen vorgelegen haben, denn die beiden am stärksten betroffenen Personen verstarben innerhalb von 5 Minuten an reflektorischem Atemstillstand.

Autoptisch fand man koagulierte Bronchialepithel mit dichten Zellinfiltrationen sowie Alveolarhämorrhagie und -ödem.

In 4 der 14 Fälle entwickelte sich ein Lungenödem (206,207,211), keinmal wurde eine Pneumonie beobachtet.

Bei 9 Patienten (91,196,206,207,211) ging die akute Phase der Intoxikation in eine chronisch persistierende, obstruktive Bronchitis bzw. in eine Bronchiolitis obliterans über. Frügger (207) und Woodford et al (211) verfolgten den Verlauf der chronischen Lungenschäden durch Lungenfunktionsprüfungen über 6 bis 10 Jahre. Vitalkapazität und das innerhalb einer Sekunde forciert ausgeatmete Volumen (FEV_1) waren vermindert.

Neben der akuten Schädigung durch Schwefeldioxid besteht gerade in der Industrie und in Smog-Gebieten durch langfristige Einwirkung geringer Konzentrationen eine Gefahr.

Cohen et al führten 1972 (197) eine epidemiologische Studie an 20 Asthmatikern in einem Industriegebiet durch, die 7 Monate lang täglich nach respiratorischen Beschwerden befragt wurden. Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen Asthmaattacken und Lufttemperatur, sowie zwischen Asthmaattacken und dem Grad der Luftverschmutzung (SO_2), wenn man den Einfluß der Temperatur eliminiert. Im Sommer kam es zu weniger Asthmaanfällen. Im Winter war die Schwefeldioxidkonzentration (0,07 ppm) und die Zahl der Asthmaanfälle größer als im Sommer (0,04 ppm).

4 Arbeiten in den Jahren 1975 bis 1979 (195,202,203,208) zeigen, daß Schwefeldioxydeinwirkung von weniger als 5 ppm zu Lungenfunk-

lionsstörungen führen kann. Lawther et al (1975) (203) fanden bei 25 gesunden Versuchspersonen eine Resistanzenzunahme in den Luftwegen, wenn sie 1 bis 3 ppm SO_2 25 mal (Dauer ca. 2 Minuten) tief einatmeten. 5 bis 30 ppm SO_2 10 Minuten lang normal inha-liert führte zu gleichen Ergebnissen.

Kreisman et al veröffentlichten 1976 (202) vergleichbare Befunde. Smith et al (1977) (208) untersuchten 1973 und 1974 die Lungen-funktion von 113 Kupferschmelzern. Die Arbeitsplatzkonzentration betrug 1 bis 2,5 ppm SO_2 . Innerhalb eines Jahres kam es zu einem deutlichen Abfall von FEV_1 und der forcierten Vitalkapazität (FVC), der im Durchschnitt bei 55 ml bzw. 40 ml lag. Bei nicht exponier-ten Personen nimmt FEV_1 in einem Jahr um ca. 25 bis 30 ml ab. In der Gruppe der Beschäftigten, die mit höheren Schwefeldioxidkonzentrationen arbeiten (≥ 1 ppm), sinkt FEV_1 sogar durchschnittlich um 101,7 ml.

Auch Archer und Gillam wiesen 1979 (194) nach, daß Einwirkung von 0,5 bis 5 ppm Schwefeldioxid nach längerer Zeit zu Lungenfunktions-störungen beim Menschen führt. 953 Kupferschmelzer und 252 Kontroll-personen wurden per Fragebogen und mittels Spirometer untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion von FVC und FEV_1 in der Schwefeldioxid-exponierten Gruppe gegenüber der nichtexponier-ten Gruppe, obwohl die Arbeiter während ihres 8 stündigen Arbeits-tags Schwefeldioxidkonzentrationen ausgesetzt waren, die unter dem derzeitigen MAK-Wert von 5 ppm liegen.

Auch die spirometrischen Untersuchungen, die bei den Werkträgern vor und nach der Schicht durchgeführt wurden, ließen eine FVC- und FEV_1 -Abnahme am Ende der Arbeitszeit erkennen (195).

3.2.1.2. Ammoniak

Akute Ammoniakintoxikation ruft Haut- und Schleimhautläsionen her-vor, die zu Lungenödem und Bronchopneumonie führen (siehe Teil I: "chemische Pneumonie").

Von verschiedenen Autoren (87,90,98) werden Spätschäden nach Ammoniakintoxikation beschrieben, die als obstruktive Atemwegs-

veränderungen imponierten.

Taplin et al untersuchten 1976 (98) einen 28 jährigen Patienten 6 Monate nach einem Unfall mit flüssigem Kunstdünger. Am Ende des 3 monatigen Krankenhausaufenthalts gab der Patient persistierende Kurzatmigkeit an. Lungenfunktionstestungen wurden mittels Lungen-perfusionsszintigraphie durchgeführt. Es konnte so eine nahezu totale Obstruktion einiger Lungenbezirke sichtbar gemacht werden. Kass et al (1972) (90) wiesen bei 2 Patienten obstruktive Veränderungen der kleinen Luftwege durch spirometrische Untersuchungen nach, welche noch 2 Jahre nach der Intoxikation bestanden. 3 Patienten von Close et al (1980) (87) zeigten ebenfalls 2 Jahre nach dem Unfall leichte obstruktive Atemwegsveränderungen. Diese waren mittels Lungenfunktionsprüfung nachzuweisen, obwohl die Thoraxröntgenbilder keine sichtbaren Veränderungen zeigten. Die Tierversuche von Dodd und Gross (1980) (89) führten zu dem Ergebnis, daß 10 minütige Inhalation von 1000 ppm Ammoniak nach ca. 21 Tagen zu chronischer respiratorischer Dysfunktion führt, die spirometrisch meßbar ist (siehe Teil I).

3.2.1.3. Vanadium

Verwendung

Vanadium (V) ist ein Metall der Nebengruppe V a, der Tantalgruppe. Gewonnen wird es aus Erzen und Mineralien sowie aus Hochofenschlacken, z.B. der Thomas- oder Kupferschlacke. Außerdem ist bis zu 45% Vanadiumpentoxid (V_2O_5) in den Verbrennungsrückständen von Feuerungsölen enthalten, so daß Kesselreiniger besonders gefährdet sind (213). Vanadium findet hauptsächlich in der Stahlindustrie (Ferrovanadin) und für katalytische Zwecke in der chemischen Industrie Verwendung.

Wirkung auf den Organismus

Vanadium stimuliert den Ablauf der Erythropoese und greift in den Stoffwechsel schwefelhaltiger Aminosäuren und der Phosphatide ein. Vorgänge der Phosphatspaltung und Phosphorylgruppenübertragung

werden durch Vanadium verzögert (215). Der normale Vanadiumspiegel im Serum beträgt 35 bis 48 $\mu\text{g} \%$ (216), im Urin weniger als 0,2 $\mu\text{g}/\text{l}$ (215) oder 4,7 ppm (218). Die Ausscheidung von Vanadium erfolgt über Galle und Pankreassaft, durch Darm und Urin. Der MAK-Wert für Vandiumstaub liegt bei 0,5 mg/m^3 , für -rauch bei 0,1 mg/m^3 und für Ferrovandinstaub bei 1 mg/m^3 (216).

Schädigung des Respirationstrakts durch Vanadinverbindungen

Dutton beschreibt 1911 (212) Vanadium erstmals als Krankheitsursache nach inhalativer und ingestiver Aufnahme. Bei dem Patienten fand sich ein chronischer Vanadismus mit entzündlichen Veränderungen an Atemtrakt und an der Magen- bzw. Darmschleimhaut mit den Folgen einer Glomerulonephritis und motorischen Reizerscheinungen. Weitere klinische Befunde der Vanadiumintoxikation sind Konjunktivitis, Bronchitis, Rhinitis, Tracheitis und bronchopneumonische Infiltrate (217,219).

Schumann-Vogt gibt in ihrer Publikation 1969 (216) einen ausführlichen Überblick über die Vandiumintoxikationen betreffende Literatur. Bis 1959 wurden 175 Fälle registriert (214). Ab 1962 rechnen durch Vanadium hervorgerufene Gesundheitsschäden zu den entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten. Es findet sich kein Anhalt für bleibende Gesundheitsschäden und es kommt zu keiner Sensibilisierung (216).

In den letzten Jahren erschienen 2 Veröffentlichungen von Zens et al 1962 (220) und Troppens 1969 (218). Troppens berichtete über 42 Personen, die Reparaturen an ölgeheizten Kesseln durchgeführt hatten. Ungefähr 20 Minuten nach dem Aufenthalt in den Kesseln traten erste Beschwerden auf. Es kam zu Schnupfen mit NieBreiz, Kratzen im Hals, Hustenreiz und Verschleimung der oberen Luftwege und des Rachenrings, die nach 14 bis 21 Tagen abklangen. Die durchschnittliche Vandiumkonzentration im Urin betrug 6,2 bis 14,8 ppm, vor der Exposition 3,7 bis 5,9 ppm.

Eine jüngste Publikation über Vanadinintoxikationen stammt von Lees (1980) (213), der 17 Reinigungsarbeiter eines Ölofens untersuchte, von denen 16 mit Atemmaske gearbeitet hatten. Sie waren

2 Stunden den Verbrennungsrückständen des Feuerungsöls ausgesetzt, die 15,3% V_2O_5 enthielten. Die Staubkonzentration betrug durchschnittlich $523 \mu g/m^3$, mit Maximalwerten von $26 mg/m^3$ bei einer Partikelgröße, die unter $10 \mu m$ lag. Bereits kurz nach der Exposition setzte die Symptomatik ein, die aus produktivem Husten (77% der Patienten), Kurzatmigkeit (53%), Brustschmerzen (41%), Rhinitis (29%), Kopfschmerzen (18%), trockenem Husten (18%) und Irritation der Augen (18%) bestand. Die Untersuchung von FVC und FEV_1 zeigte eine deutliche Abnahme beider Werte. Bei dem Patienten ohne Atemmaske nahmen sie von 5,9 auf 3,1 (FVC) bzw. von 4,7 auf 2,6 (FEV_1) ab, bei den anderen Betroffenen war die Abnahme geringer. 4 Tage nach der Exposition klangen die Beschwerden ab.

Die Vanadinkonzentration im Urin betrug nach 24 Stunden durchschnittlich 26 bis $33 \mu g/l$, in einem Fall $280 \mu g/l$ Vanadium.

3.2.1.4. Cadmium

Cadmium (Cd) fand bereits im I. Teil ausführliche Erwähnung, da akute Cadmiumintoxikation zu einer chemischen Pneumonie führen kann. Kommt es zu chronischer Cadmiumvergiftung, so kann sich neben Nierentubulidefekten (1), Hemmung der Hämoopoese und Osteomalazie (5) auch ein Emphysem oder eine Lungenfibrose entwickeln.

Smith et al führten 1976 (20) eine epidemiologische Studie an 35 Cadmium-exponierten Arbeitern durch. Sie stellten fest, daß die 18 stärker betroffenen Arbeiter gegenüber den 17 schwächer exponierten Personen der Kontrollgruppe eine signifikant erniedrigte forcierte Vitalkapazität (FVC) aufwiesen. Röntgenologisch wurde bei 29% der höheren Cadmiumkonzentrationen ausgesetzten Arbeitern eine leichte Lungenfibrose diagnostiziert. Diese Arbeiter waren über 6 Jahre in Bereichen beschäftigt gewesen, in denen die Cadmiumkonzentration mehr als $0,2 mg/m^3$ betrug. Ihre Cadmiumausscheidung im Urin lag mit durchschnittlich $6,2 g$ pro 100 ml deutlich über den $1,7 g$ pro 100 ml der Kontrollgruppe.

Meerkin beschrieb 1976 (15) den Fall eines 61 jährigen, 11 Jahre Cadmium-exponierten Arbeiters, der an einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung mit Lungenemphysem litt.

Es liegen nur wenige Informationen über die Cadmiumkonzentrationen in den emphysematös veränderten Lungen von Arbeitern vor. Hirst et al untersuchten 1973 (11) die Lungen von 12 Personen mit Emphysem und verglichen die Befunde mit 12 ähnlichen Fällen ohne Emphysem. Sie stellten in der ersten Gruppe eine signifikant höhere Cadmiumkonzentration im Lungengewebe fest, die im Durchschnitt $83 \mu\text{g/g}$ Lungengewebsasche betrug, während es in der Kontrollgruppe nur $19 \mu\text{g/g}$ waren.

In Tierversuchen wurde nachgewiesen (7,16), daß eine einmalige, 2 Stunden dauernde Einwirkung von 0,1%igen CdCl_2 -Dämpfen nach 5 Tagen zu zellulärer Proliferation und peribronchialer Fibrose führt.

3.2.1.5. Fluor

Verwendung

Fluor (F), ein Halogen, findet zusammen mit seinen Verbindungen Kryolith (Na_3AlF_6), Flußspat (CaF_2) und Flußsäure (HF) in vielen industriellen Bereichen Verwendung, so zum Beispiel in der Erdöl- und Farbenindustrie, in Metallschmelzen, bei galvanischen Prozessen, bei der elektrolytischen Herstellung von Aluminium und der Fertigung von Glas- und Emaillesorten. Flußsäure spielt bei Ätzung, Reinigung und dem Schmelzen von Glas, Kryolith als Flußmittel in der Aluminiumverhüttung eine wichtige Rolle.

Ungefähr 350 000 Arbeiter aus 92 Berufen hatten 1975 in den USA möglichen Kontakt mit Fluorverbindungen (225). Mehr als 40% der Veröffentlichungen über industrielle Fluoridexposition in den letzten 25 Jahren beziehen sich auf die Aluminiumproduktion, 17% auf die Herstellung von Phosphat-Kunstdüngern aus Fluor-enthaltenden Phosphatgesteinen (225). Zusammen stammen aus diesen beiden Industriebereichen nur 30% der Fluoremission. Die restlichen 70% der Emissionsquellen finden nur selten in der toxikologischen Literatur

Erwähnung, da Fluoridvergiftungen hier in geringerem Ausmaß vorkommen (225).

Wirkung auf den Organismus

Fluorionen bewirken durch ihre kalziumfüllende Eigenschaft neben einer lokalen Schädigung der Haut und der Schleimhäute Veränderungen im Skelettsystem und an den Zähnen. Es lassen sich verschiedene Intoxikationsformen gegeneinander abgrenzen (225):

- 1) akute Intoxikation durch Hautkontakt, Inhalation oder Ingestion
- 2) chronische Intoxikation mit Schädigung von Respirationstrakt, Skelettsystem und Urogenitalsystem

Anhand von Beobachtungen an Menschen und Tieren konnte Largent 1950 (227, zitiert nach 225) einen Zusammenhang zwischen Konzentration gasförmiger Fluoride und akut auftretenden Beschwerden nach Inhalation feststellen:

Fluor-Konzentration	klinische Beschwerden
3 ppm	keine (vorübergehende Irritation und Hautrötung bei einigen Personen, Allergie?)
10 ppm	Mißempfinden einiger Personen
30 ppm	starkes Mißempfinden aller Personen
60 ppm	Irritation von Konjunktiven und Nasalraum, Mißempfindung in Pharynx und Trachea
100 ppm	verstärkte Beschwerden, Schmerzen auf der Haut

Die akuten und chronischen respiratorischen Beschwerden nach Fluorinhalation sind in der Literatur sein 1936 (223) bekannt und vor allem bei der Gewinnung von Aluminium im Elektrolysebad beschrieben worden (221,222,224,226,228). Das Elektrolysebad besteht aus Kryolit, aus dem während des Elektrolyseprozesses Fluor freigesetzt wird. Dieses reagiert weiter zu Fluorwasserstoff und organischen Fluorverbindungen. Arbeiter, die das Elektrolysebad umrühren und die Kryolitkruste aufbrechen müssen, sind diesen Fluorverbindungen ausgesetzt (228).

Nachdem Frostad 1936 (223, zitiert nach 225) als erster asthmatische Beschwerden bei Aluminiumarbeitern beschrieben hatte, folgten 1938 zwei weitere Publikationen von Evang (222, zitiert nach 225) und Hjort (224, zitiert nach 225).

Evang (222) berichtete über das Vorkommen von Asthma bronchiale bei 190 Elektrolysearbeitern (18 Fälle), die Kryolitdämpfen ausgesetzt waren. Die Erkrankungshäufigkeit war 12 mal so hoch wie bei den 1800 Bewohnern (32 Fälle) des umliegenden Distrikts.

Hjort (224) fand 5 asthmatische Patienten unter 44 Arbeitern, die Staubkonzentrationen mit einem Fluorgehalt von 11,8 bis 22,6% ausgesetzt waren.

Eine weitere norwegische Publikation erschien 1960 von Midttun (228). Er untersuchte von 1955 bis 1959 400 Arbeiter einer Aluminiumfabrik und berichtete über 55 Fälle von asthmatischer Bronchitis. Die Beschwerden setzten sofort nach Beginn der Arbeitsschicht mit Nausea, Kopfschmerzen, Irritation des Respirationstrakts und manchmal akuten Asthmaattacken ein. Nach anfänglicher Besserung entwickelten sich im Verlauf von durchschnittlich 3 Jahren chronische Beschwerden. Nächtliche Hustenanfälle, Dyspnoe, die in einen Status asthmaticus ausmünden kann, und chronische Bronchitis bestimmten das Krankheitsbild. Während der Asthmaattacken war eine deutliche Eosinophilie festzustellen, Epioutantestungen verliefen negativ. Midttun führt wie auch Evang und Hjort die Beschwerden nach Fluoridexposition auf allergische Reaktionen zurück, möglicherweise auf organische Fluorverbindungen (Teere), die sich bei hohen Temperaturen entwickeln. Doch fehlen bisher Angaben über immunologische Reaktionsmechanismen.

Bekannt ist, daß es nach Gebrauch von fluorhaltiger Zahnpasta oder Therapie mit Fluorverbindungen zu Urtikaria, Dermatitis, gastrointestinalen Beschwerden sowie zu Rhinorrhoe und Dyspnoe kommen kann, die wahrscheinlich allergischer Natur sind (229).

Kaltreider et al veröffentlichten 1972 (226) eine Untersuchung, in der sie zu dem Ergebnis kamen, daß das Auftreten von chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen bei Beschäftigten in Elektrolysehallen nicht wesentlich häufiger war als bei einer Kontrollgruppe (13,8% zu 11,8%). Beide Gruppen bestanden aus 107 Personen, die

klinisch untersucht wurden. Die Diagnose umfaßte chronische Bronchitis, Bronchiektasen, Emphysem und intrinsic Asthma.

De Vries et al stellten 1974 (221) 3 Jahre nach Inbetriebnahme einer Aluminiumfabrik bei 20 bis 30% der 138 in den Fabrikhallen Beschäftigten Atembeschwerden fest. Die genauen Gaskonzentrationen betrugen:

	F (Gas)	F (Staub)	
Rauchfahne über den Öfen	90,4 ± 74	25,4 ± 15	mg/m ³
Fabrikhalle	0,5	0,7	mg/m ³
MAK-Werte	2,4	1,6	mg/m ³

Husten (31%), Giemen (30%), Atemnot (29%) und Auswurf (28%) wurden als Beschwerden geäußert. Die Prozentzahlen lagen über den Angaben einer epidemiologischen Untersuchung bei nichtexponierten Personen (Husten 11%, Giemen 22%, Atemnot 13%, Auswurf 9%). Spirometrien zeigten bei 6 bis 13% eine geringgradige Obstruktion der Luftwege.

In einer Gruppe von 32 Personen, die klinisch eingehender untersucht wurde, fand sich bei 91% ein herabgesetzter Histaminachswellenwert, bei 75% ein positiver Epicutantest, bei 67% eine Sputum-eosinophilie und bei 41% eine Bluteosinophilie.

Konstitutionelle Momente spielen bei den Beschäftigten eine Rolle. Die eigentliche Manifestation der Obstruktion erfolgte wahrscheinlich infolge der Einwirkung von Fluorverbindungen an der Arbeitsstelle (221). Es ist noch unbekannt, auf welche Weise Fluorverbindungen wirken.

3.2.1.6. Chrom

Verwendung

Chrom (Cr) ist ein Schwermetall, das zusammen mit Wolfram und Molybdän zur Nebengruppe VI a gehört. In der Industrie findet es als Komponente von korrosionsfestem Stahl, für galvanische Überzüge und als Bestandteil von Farben Verwendung. Mit Bichromaten kommen Arbeiter in der Zementverarbeitung, in der Keramikindustrie und beim Gerben von Leder in Kontakt.

Wirkung auf den Organismus

Giftig sind 6-wertige Chromverbindungen, vor allem das CrO_3 ("Chromsäure"), das in der Medizin als Ätzmittel benutzt wird. Chromate verursachen aufgrund von allergischen Prozessen vom Typ IV Kontaktdermatitis (116,235). Die anionischen Chromate besitzen ein besseres Penetrationsvermögen als die 3-wertigen Verbindungen, die ihrerseits mehr zur Komplexbildung neigen. Daher führen anionische Chromate häufig zu positiven epicutanen Reizantworten. In einer von 1963 bis 1966 durchgeführten Studie der Hamburger Universitäts-Hautkliniken waren Chromate mit 38% der Sensibilisierungen (363 Patienten) das mit Abstand häufigste Berufsallergen (120).

Auch Versuche von Hicks et al (1979) (117) an Meerschweinchen zeigten, daß Chromate potente Allergene sind, die in ihrer Wirkungsstärke Kobalt und Nickel übertreffen. Metallisches Chrom ist ungefährlich.

1974 publizierte Royle (235) eine epidemiologische Fragebogen-Untersuchung, in der er 997 Chromsäure-exponierte und 1117 nicht-exponierte Arbeiter mit ähnlichem Alter und vergleichbaren Staubbelastungen nach Atembeschwerden befragte. Arbeitsplatzuntersuchungen zeigten, daß die Chromsäurewerte in der Luft unter $0,03 \text{ mg/m}^3$ lagen und damit den MAK-Wert von $0,1 \text{ mg/m}^3$ nicht überschritten.

76 (7,6%) der Chromsäure-exponierten Arbeiter gaben eine chronische Bronchitis an. Bei der Kontrollgruppe waren es 48 (4,3%). Die Signifikanz beträgt 0,5%. Asthmatische Beschwerden bestanden bei 131 (13,1%) der Arbeiter und bei 110 (9,8%) der Kontrollgruppe. Hier beträgt die Signifikanz 2,5%. Im englischen Bevölkerungsdurchschnitt erkrankten nur 0,5 bis 3,3% an Asthma (235). Dermatitis kam in beiden Gruppen gleich häufig vor (26,4%). Unterteilt man das Kollektiv in staub- und nicht staubexponierte Personen, so ist in der nicht staubexponierten Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen Arbeitern und Kontrollgruppe zu finden. In der staubexponierten Gruppe beträgt die Signifikanz 5%: 102 (15,7%) der exponierten Arbeiter gaben asthmatische Beschwerden an und 61 (11,1%) der Kontrollgruppe.

Eine von Reggiani et al 1973 (234, zitiert nach 235) durchgeführte Studie an 101 Arbeitern, die Kontakt mit Chromsäure aufwiesen, zeigte bei 60% subjektive Symptome chronischer Bronchitis. Die klinisch untersuchte bronchospastische Aktivität war bei 25% erhöht.

Fopa et al publizierten 1969 (233) klinische und allergologische Befunde von 48 Beschäftigten, die Kontakt zu niedermolekularen Substanzen und asthmatische Beschwerden hatten. 9 arbeiteten mit Bichromaten. Es wurden Epi- und Intracutantestungen, Inhalationstests und eine Suche nach präzipitierenden Antikörpern durchgeführt. Die Konzentrationen der Testlösungen lagen unterhalb des irritativen Bereichs. Bei den Bichromaten ergaben sich unterschiedliche Reaktionen, die von den Autoren in 5 Fällen als allergisches, in 4 Fällen als irritatives Geschehen interpretiert wurden. Die Atembeschwerden setzten nach 3 bis 13 Stunden ein, was auf eine verzögerte Reaktion schließen läßt.

Ménard und Fressinaud wiesen 1962 (231, zitiert nach 233) bei einem Patienten mit Bichromatasthma Antikörper vom Reagintyp nach. Eine Hyposensibilisierung verlief erfolgreich.

Finzel beschreibt 1974 (230) die Krankengeschichte eines Tiefdruckers, der durch galvanische Bäder und Chromatstaub chromatexponiert war. Nach einem Unfall, bei dem es zu intensiver Chromatinhalation kam, entwickelte sich ein ausgeprägtes Asthma bronchiale. Dies führte im Laufe von 16 Jahren zu einer dekompensierten Ateminsuffizienz bei chronisch-rezidivierendem obstruktiven Asthma bronchiale und Lungenemphysem sowie schließlich zum Exitus.

Bei der Obduktion fanden sich in der Trachea konfluierende Schleimhautulzerationen, außerdem erhebliche Fibrosierung im Bereich alter Knorpeldefekte und ausgedehnte Plattenepithelmetaplasien. Der Chromgehalte der einzelnen Organe war erheblich erhöht (siehe Tabelle). Finzel interpretierte den Befund als berufsbedingtes chemisch-irritatives Bronchialasthma nach Chromexposition.

Miyamoto et al (1975) (232) zeigten in Tierversuchen mit Meerschweinchen, daß es nach Sensibilisierung und 30 bis 40 minütiger Inhalation von 5 bis 10 ml einer 1 : 20 000 verdünnten Kaliumdichromat-

lösung zu Hypersensibilitätsreaktionen in den Lungen kommt. Akute Atembeschwerden treten nicht auf, doch sieht man 6 Stunden nach Exposition histologische Lungenveränderungen, die nach 24 bis 48 Stunden ihr Maximum erreichen. Miyamoto interpretierte die Befunde als Hypersensibilitätsreaktion vom Spättyp. Ob das Chromatasthma allergisch oder chemisch-irritativ bedingt ist, konnte bisher nicht endgültig geklärt werden.

Chromgehalt in einzelnen Organen (nach Finzel (230)) (in %)		
Organe	Patient	Kontrollleiche
Zungenrund	574	6
Kehlkopfschleimhaut	219	36,5
Kehldeckel	905	83
obere Trachea	113	76,3
mittlere Trachea	1890	20,5
untere Trachea	2	2,4
Hauptbronchus	13	14
Lungen	2770	231

3.2.1.7. Persulfate

Verwendung

Die Verwendung von Persulfaten - $(S_2O_8)^{2-}$ - als Mehlebleichmittel führte bis zu ihrem Verbot (in der BRD 1957) bei exponierten Personen zu zahlreichen Erkrankungen des Respirationstrakts und der Haut, wie z.B. den "Bäckerekezemen". Auch heutzutage kommt es noch zu weitgestreuter Verwendung von Persulfaten in verschiedenen Industrie- und Berufszweigen, doch finden sich in der Zeit nach 1957 kaum noch Berichte über persulfatinduzierte Krankheitsbilder in der Literatur. Am bekanntesten ist der Kontakt mit Persulfaten im Friseurberuf. Der Persulfatgehalt von Verstärkerpulvern für Blondierungsmittel beträgt bis zu 30%. Weiterhin werden Persulfate im fotografischen Labor, für Kosmetika, in der chemischen Industrie, in der Pelz-, Papier-, Elektro- und Metallindustrie und in der Textilveredelungsverwendet (242). Ammoniumpersulfat ist die Verbindung, die am häufigsten zu klinischer Symptomatik führt.

Wirkung auf den menschlichen Organismus

Längere Persulfatexposition - Wochen bis Jahre - aber auch akuter Kontakt kann bei den betroffenen Personen zu Dermatitis, Urtikaria, Rhinitis, Bronchitis und Asthma bronchiale führen. Die sichere pathophysiologische Zuordnung der beschriebenen Krankheitsbilder zu einem immunologischen (120,239,242,244) oder einem irritativ-toxischen Geschehen (236,237,238,239,240) bereitet Schwierigkeiten. Differierende Aussagen im Schrifttum sprechen für uneinheitliche pathophysiologische Vorgänge; es ist anzunehmen, daß beide Reaktionsformen vorkommen.

In der Literatur der letzten Jahre sind insgesamt 8 Fälle (236,237, 240,242,244) eines durch Persulfate ausgelösten Asthmas beschrieben worden. Hauteaktionen kommen häufiger vor. Allein in der Universitätshautklinik von Hamburg wurden von 1963 bis 1966 30 Fälle registriert (120).

Meindl und Meyer berichten 1969 (242) über einen Friseurmeister, der 1966 erstmals beim Umgang mit Blondiermitteln rhinitische Beschwerden und Quaddeln im Gesicht bemerkte. In den Folgemonaten entwickelte sich ein starkes, anfallsweise auftretendes Asthma sowie Rhinitis und Urtikaria, sobald in seinem Geschäft Blondierarbeiten ausgeführt wurden.

Epicutanteste ergaben eine hochakute Sensibilisierung von Haut und Schleimhaut gegenüber Persulfaten, die bereits nach 3 Minuten auftrat. Die Autoren nahmen an, daß es sich um eine allergische Sofortreaktion handelte.

Pepys et al führten 1976 (244) bei zwei Friseurinnen, die asthmatische Beschwerden beim Kontakt mit Blondiermitteln angaben, Inhalations- und Epicutanteste durch. Bei einer der beiden stellten sie eine asthmatische Sofortreaktion sowie eine sofortige positive Hautreaktion fest. Die zweite Friseurin zeigte eine verzögert einsetzende bronchiale Reaktion auf Persulfate, sowie einen negativen Epicutantest. Auf Henna reagierten sowohl Inhalationstest wie auch Epicutantest sofort positiv. Pepys geht davon aus, daß es sich um allergische Reaktionen vom Typ I und Typ IV nach Coombs und Cell handelt.

Differentialdiagnostisch muß nach Baur et al (236) in beiden Fällen eine direkt histaminliberierende Wirkung der Persulfate diskutiert werden.

Auch der Fall einer 54 jährigen Frau, den Brubaker 1972 (237) publizierte, kann entweder als allergische Sofortreaktion vom Typ I oder als Folge der Histaminfreisetzung interpretiert werden. Nachdem ihr die Haare 25 Jahre lang in sechswöchigem Abstand gebleicht worden waren, traten plötzlich 1 1/2 Stunden nach dem Bleichvorgang Atembeschwerden auf, die rasch in einen Schockzustand mit Ekzemen und generalisierter Urtikaria führten. Epicutantests mit Ammoniumpersulfat verliefen negativ, was nach Meinung des Autors für ein irritatives Geschehen spricht.

Irritativ-toxische Einflüsse der Persulfate nehmen Baur, Fruhmann und v.Liebe (1979) (236) bei 2 von ihnen untersuchten Arbeitern eines chemischen Betriebes an. Für eine entscheidende Beteiligung nichtallergischer Mechanismen sprechen: a) die relativ hohe Konzentration der stark wirksamen Oxidationsmittel am Arbeitsplatz ohne überzeugende Hinweise auf einen Sensibilisierungsvorgang, b) die sich nach Stunden langsam steigernde Bronchialobstruktion, die nicht befriedigend durch Typ I - oder Typ IV - Allergie erklärt werden kann, c) das Fehlen von Hinweisen auf eine atopische Diathese der Betroffenen, d) das spontane Auftreten einer Dermatitis sowie die Art der rhinitischen und bronchitischen Symptomatik.

Neben allergischen Reaktionen und histaminliberierender Wirkung der Persulfate muß berücksichtigt werden, daß es bei der Zersetzung von Persulfaten zu chemisch reaktionsfreudigen Sauerstoffradikalen im exponierten Gewebe kommt. Diese Radikale können wie Ozon schwere irritative Schäden, wie z.B. eine nekrotisierende Bronchiolitis hervorrufen (245). Nach Menzel (243) können inhalativ aufgenommene Oxidationsmittel zur Zersetzung von Zellmembranen führen und durch Peroxidation der freigesetzten ungesättigten Fettsäuren die Konzentration von Substanzen der Prostaglandinreihe erhöhen. Mathé et al (241) führten 1973 Inhalationsversuche mit Prostaglandinen an asthmatischen Patienten durch

und stellten fest, daß Prostaglandine und deren Vorstufen eine Bronchokonstriktion auslösen können.

3.2.1.8. Platin

Verwendung

Platin (Pt) ist das wichtigste Metall aus der Platingruppe (Ni, Pd, Pt) der VIII. Nebengruppe des Periodensystems. Platin und seine Verbindungen finden technische Verwendung bei der Herstellung von chemotechnischen Geräten, Elektroden, Eichmaßen sowie in der Schmuckindustrie und Zahntechnik. Besonders wichtig ist Platin als Katalysator für Hydrierungen, Dehydrierungen und Oxidationen z.B. für petrochemische Verfahren und Abgasentgiftung (255). Halogenverbindungen, besonders die 2-wertigen Chloride, Hexachlorplatinat $(PtCl_6)^{2-}$ und Tetrachlorplatinat $(PtCl_4)^{2-}$ sind als lösliche Platinverbindungen zur Platinverarbeitung unerlässlich. Sie sind potente Allergene, während Platin in reiner Form nicht zur Sensibilisierung führt (251). In Abhängigkeit von ihrem Reaktionspartner besitzen die verschiedenen Halogenverbindungen unterschiedliche Wirkungsstärken: Ammoniumtetrachlorplatinat-Inhalation $((NH_4)_2PtCl_4)$ ruft stärkere Bronchokonstriktion hervor als Ammoniumhexachlorplatinat $((NH_4)_2PtCl_6)$. Dieses wiederum ist stärker als Natriumhexachlorplatinat (Na_2PtCl_6) (252).

Wirkung auf den Organismus

Bereits 1945 berichteten Hunter et al (250) über durch Platinsalze ausgelöstes Asthma allergica.

Bis 1979 wurden in der englischsprachigen Literatur ca. 25 weitere Fälle publiziert (246,248,251,252,253,254), wenn man davon ausgeht, daß die 16 Fälle von Pepys et al (1972) (252) und die 12 von Pickering (1972) (254) identisch sind. Wahrscheinlich liegt die Erkrankungshäufigkeit wesentlich höher, da etwa 60% der Beschäftigten in der Platin-verarbeitenden Industrie an Asthma erkranken (255). In einer Querschnittsuntersuchung gaben 107 von 177 (60,5%) befragten Arbeiter asthmatische Beschwerden an (255).

Weitere Veröffentlichungen befassen sich mit der Immunologie der Platinsalze (247,248).

Gelangen Platinsalze in den Respirationstrakt, kann es bereits nach einer Expositionsdauer von 3 bis 5 Wochen (246) zur Sensibilisierung mit nachfolgendem Husten, Kurzatmigkeit, Dyspnoe, Rhinitis und Konjunktivitis kommen. Bei den 16 Patienten von Pepys et al (1972) (252) betrug der Kontakt mit Platinsalzen in 9 Fällen weniger als 6 Monate, in 5 Fällen weniger als 1 Jahr und in 2 Fällen mehrere Jahre. Noch nach 8 Jahren werden Sensibilisierungen beschrieben (255). An den Wochenenden und in den Ferien besteht keine Symptomatik, doch jeder erneute Kontakt mit Platinsalzen führt zu akuten Beschwerden, die in einen schweren Bronchospasmus, begleitet von generalisierter Urtikaria, ausmünden können (249).

Pepys et al publizierten 1972 (252) die Ergebnisse einer eingehenden Untersuchung von 16 Platinsalz-exponierten Arbeitern. Eine Epicutantestung mit Platinkonzentrationen von 10^{-3} bis 10^{-11} g/ml ergab in 10 Fällen eine sofortige positive Reaktion. Nasale Provokation führte bei 7 von 11 Personen zu sofort einsetzender Rhinitis mit Nießsalven. Inhalationstests zeigten bei 8 der Arbeiter einen akut auftretenden FEV_1 -Abfall um ca. 50%, der eine Stunde dauerte. Bei allen 8 Arbeitern war der Epicutantest positiv. Einer von den 8 wies einen weiteren, nach einer Stunde beginnenden 2. Abfall von FEV_1 auf, der ca. 6 Stunden anhielt. 2 andere Personen zeigten nur diese Spätreaktion; bei beiden war der Epicutantest negativ. Gabe von Dinatrium-Chromoglycat verhinderte die asthmatische Reaktion. Bijl (1963) (246) fand bei seinen 2 Patienten ebenfalls sofort nach der Inhalationstestung mit Platinsalzen einsetzende Rhinitis, Konjunktivitis und Dyspnoe, sowie in Nasenschleim und Blutbild eine Eosinophilie.

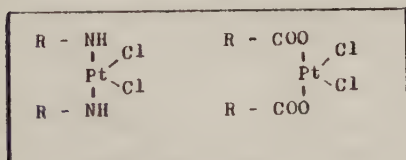
Alle Autoren nehmen an, daß die asthmatischen Beschwerden nach Kontakt mit Platinsalzen durch allergische Reaktionsmechanismen ausgelöst werden.

Einen indirekten Beweis lieferten 1971 Levene und Calnan (251), indem sie einen Patienten gegen Ammoniumhexaplatinat und -tetraplatinat hyposensibilisierten. Wahrscheinlich beruht die Hyposen-

sibilisierung auf der Bildung von nicht anaphylaktischen IgG-Antikörpern (blockierenden Antikörpern), die sich bevorzugt mit dem Platinat-Antigen verbinden. So werden die anaphylaktischen Symptome verhindert, die bei der Reaktion der Platinat-Antigene mit den vorher dominierenden Antikörpern vom IgE-Typ auftreten.

Anhang: Immunologie

Platinsalze können aufgrund ihres relativ geringen Molekulargewichts (400 bis 600) alleine nicht immunogen sein und müssen somit als Haptene betrachtet werden. Wahrscheinlich verbinden sich die Anionen der Platinsalze spontan mit freien Amino- oder Carboxylgruppen von Aminosäuren hochmolekularer Träger, z.B. Serumproteinen und gewinnen so Antigencharakter (249).



Die immunologische Reaktion entspricht der einer Sofort- (Typ I)-Allergie, wie aus klinischen Tests (Hauttestung (252,253,255)), In-vitro-

Untersuchungen (Histaminfreisetzung aus Leukozyten (255)) und In-vivo-Untersuchungen (passive kutane Anaphylaxie bei Affen (253)) hervorgeht. Zytotrope Antikörper vermitteln nach Antigenkontakt eine Histaminfreisetzung, analog IgE-vermittelten Sofortreaktionen auf andere Inhalationsgene wie z.B. Pollen. Diese bewirken unter anderem die Reizung sensorischer Rezeptoren, welche einen Reflex auslösen, der über den Nervus Vagus läuft und zur Bronchokonstriktion führt.

Cromwell et al gelang es 1979 (248) im RAST spezifisch gegen Platinchlorid-Komplexe gerichtete IgE-Antikörper nachzuweisen.

Neben der Sofortreaktion tritt seltener auch eine verzögerte Bronchokonstriktion auf, deren immunologischer Mechanismus noch unbekannt ist.

3.2.1.9. Nickel

Verwendung

Nickel (Ni), ein metallisches Element der Platingruppe, gehört zur VIII. Nebengruppe des Periodensystems.

In der Industrie spielt es eine Rolle als Überzugsmetall, ist Legierungsbestandteil für korrosionsbeständige Stähle z.B. Chrom-nickelstahl und findet weiterhin in Nickel/Eisen- oder Nickel/Kobalt-Verbindungen Verwendung. Zwischenprodukt bei der Verarbeitung von Nickel sind Salze, z.B. Nickelsulfat (NiSO_4) oder Nickelcarbonyl (Ni(CO)_4). Bereits im Teil I wurde ausführlich über Nickelcarbonyl berichtet. Es ist eine in der Industrie häufig vorkommenden Nickel-verbindung und besitzt eine hohe Toxizität.

Wirkung auf den Organismus

Während Nickelcarbonyl chemisch-irritativ wirkt, lösen Nickelsalze (NiSO_4 , NiCl_2) oder das Metall selbst eine Hypersensibilitätsreaktion aus. Nach Fisher (1967) (256, zitiert nach 257) ist die Nickel-Kontaktdermatitis die häufigste durch Metalle ausgelöste Dermatitiform. Fregert und Rosman (1966) (116) stellten fest, daß von 3087 untersuchten Frauen 212 (6,9%) mit einem positiven Epicutan-test auf Nickelsulfat reagierten, während es bei 2329 Männern nur 57 (2,4%) waren. Eine Nickelsulfatallergie kommt häufiger bei Frauen vor, eine Chromatallergie bevorzugt bei Männern, was durch die beruflichen Kontaktmöglichkeiten erklärt werden kann. Eine an der Universitäts-Hautklinik Hamburg 1963 bis 1966 an ca. 900 Patienten mit Berufsdermatosen durchgeführte Studie ergab, daß Nickel 1,3% der Berufsallergene ausmacht (Chromate 38%) (120).

Tierversuche von Hicks et al 1979 (117) zeigten eine Sensibilisierung durch Nickelchlorid, die zu positiven Epicutantesten führte. Neben der Hautmanifestation treten auch respiratorische Symptome nach Kontakt mit Nickelverbindungen auf.

Sunderman berichtete 1961 (258) über einen 52 Jahre alten Chemiearbeiter, der 6 Monate lang geringen Konzentrationen von Nickel-

carbonyl bei seiner Beschäftigung ausgesetzt war. Während dieser Zeit traten asthmatische Attacken auf, die nach Arbeitsplatzwechsel bestehen blieben und sich bei jedem neuen Nickelcarbonylkontakt verstärkten, so daß er sich in klinische Behandlung begeben mußte. Neben einer ekzematösen Dermatitis an beiden Händen war eine Bluteosinophilie von 52% auffallend. Im Röntgenbild fanden sich pulmonale Infiltrationen. Eine Epicutantestung mit metallischem Nickel ergab eine stark positive Hautreaktion.

McConnell et al publizierten 1973 (257) den Fall eines 24 Jahre alten Mannes, bei dem 2 Wochen nach Arbeitsbeginn mit Nickelsulfat eine Dermatitis und asthmatische Beschwerden auftraten. Die respiratorischen Symptome setzten sofort nach Schichtbeginn ein und hielten bis einige Stunden nach Arbeitsende an. An Wochenenden war er beschwerdefrei. Bei einer Leukozytose von 16 000 pro mm³ fand sich eine Eosinophilie von 8%. Allergologische Untersuchungen zeigten einen positiven Epicutantest auf Nickelsulfat und einen sofort einsetzenden Abfall von FEV₁ nach Inhalation von Nickelsulfatlösung, der über mehrere Stunden anhielt.

Da Nickel wie Platin ein niedermolekulares Hapten ist, kann es nur in Verbindung mit höhermolekularen Proteinen immunologisch aktiv werden. Doch sind die immunologischen Mechanismen, die für die respiratorischen Symptome verantwortlich sind, noch nicht geklärt. Eine Ähnlichkeit mit der Sensibilisierung durch Platinsalze ist anzunehmen (257).

3.2.2. organische Substanzen

3.2.2.1. Isocyanate

Chemie und Verwendung

Isocyanate sind die Salze (Me-NCO) bzw. Esther (R-NCO) der im freien Zustand mit Cyansäure tautomeren Isocyansäure (H-NCO). Als Diisocyanate bezeichnet man Esther der Isocyansäure mit der allgemeinen Struktur R(NCO)_n, wobei R ein aliphatischer, ali-

cyklischer oder aromatischer Kohlenwasserstoff sein kann. Das am häufigsten verwendete Diisocyanat ist das Toluylen-2,4- und -2,6-Diisocyanat (TDI, Firmenname "Desmur T"), eine unangenehm riechende, leicht verdunstende Flüssigkeit, die schon bei geringer Konzentration die Atemwege stark reizt. Ähnliche Eigenschaften weisen das weniger flüchtige Hexamethyldiisocyanat (HDI, "Desmur H") und das vorwiegend in England verwendete Diphenylmethyldiisocyanat (MDI) auf. Verglichen mit anderen Reizgasen ist der MAK-Wert des TDI mit 0,02 ppm niedrig.

Von O. Bayer wurde 1937 das Diisocyanat-Polyadditionsverfahren entdeckt, dessen Prinzip auf einer Umsetzung der freier Isocyanatgruppen (-NCO) mit den Hydroxylgruppen (-OH) von Polyestern oder Polyäthern besteht. Dieses Polyadditionsverfahren bildet die Grundlage für die Herstellung von Polyurethan-Kunststoffen, die vor allem in Form von Schaumstoffen unterschiedlicher Härte, z.B. für Polster und Wärmedämmzwecke eine große Bedeutung haben. Polyurethane finden weiter in Form von Elastomeren, Lacken, Beschichtungsmaterialien, Klebstoffen u.a. eine breite Anwendung. Die beiden wichtigsten Isocyanate, TDI und MDI, wurden in der BRD 1974 in einer Gesamtmenge von ca. 600 000 Tonnen produziert (272).

Wirkung auf den Organismus

Erste Beobachtungen von Atemwegserkrankungen im Zusammenhang mit der Inhalation von Isocyanaten teilten 1951 Fuohs und Valeda mit (274). In den darauffolgenden Jahren stieg die Zahl der beschriebenen Fälle rasch an und bereits 1963 konnten Brugsch und Elkins (263) 313 Literaturbeobachtungen und 48 eigene Fälle zusammenstellen. Darunter befanden sich 78 schwere Verläufe mit 2 Todesfällen. Bis heute ist eine große Anzahl von Untersuchungen über die chemisch-irritativen, pharmakologischen und allergischen Wirkungen der Isocyanate veröffentlicht worden, doch konnte bisher die vermutlich uneinheitliche Pathogenese des Isocyanatasthmas nicht endgültig geklärt werden.

Toluylendiisocyanat (TDI), Diphenylmethyldiisocyanat (MDI), Hexamethyldiisocyanat (HDI) und Naphthyldiisocyanat (NDI) wirken in

gleicher Weise auf den Organismus (269,275,283,295), doch ist TDI wegen seiner größeren Flüchtigkeit reaktionsfreudiger und damit gefährlicher als MDI und HDI. NDI ist aufgrund des hohen Schmelzpunkts (120°C) die reaktionsträglichste Substanz der 4 Verbindungen (275). Inhalation führt in Abhängigkeit von Intensität und Dauer der Exposition zu unterschiedlichen Pathomechanismen:

- 1) chemische Reizwirkung
- 2) pharmakologische Wirkung
- 3) immunologische Wirkung

Die chemische Reizwirkung der Isocyanate ist darauf zurückzuführen, daß die sehr reaktionsbereiten Isocyanatgruppen (NCO) mit aktiven Wasserstoffatomen organischer Verbindungen reagieren, insbesondere dann, wenn diese Wasserstoffatome an Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel gebunden sind. So führt die Inhalation von höheren Isocyanatkonzentrationen (> 1 ppm) zu einer mehr oder minder intensiven Schädigung des Atemwegsepithels, da die Isocyanate biochemische Strukturen in den betroffenen Gebieten zerstören. Diese Schädigung vermag bis zu Gewebnekrosen und einer Art "Härtung" der oberflächlichen Zellschichten der Bronchialschleimhaut führen. Resorptive Wirkung auf innere Organe sind hingegen nicht bekannt (272,276,280,282).

Neben der chemischen Reizung scheint auch eine pharmakologische Wirkung vorzuliegen. In neueren In-vitro-Untersuchungen mit menschlichen Leukozyten (265,270,297) konnte eine Hemmung der durch Beta-adrenergika und Prostaglandin E_1 induzierten intrazellulären cAMP-Synthese durch Isocyanate nachgewiesen werden. Da das cAMP eine Schlüsselstellung in der Tonusregulation der glatten Muskulatur sowie im Degranulierungsvorgang der Mastzelle einnimmt, könnte eine verminderte cAMP-Synthese zu erhöhtem Muskeltonus in der glatten Bronchialmuskulatur und damit zum Asthma bronchiale führen.

Als dritte Möglichkeit der Isocyanat, obstruktive Reaktionen im Respirationstrakt auszulösen, wird eine allergische Wirkungsweise diskutiert. Diese ist vor allem für Schädigungen durch niedrige Isocyanatkonzentrationen verantwortlich zu machen. Nach Inhalation

geringer Mengen ($\ll 0,02$ ppm) (294,296) können bereits sensibilisierte Personen asthmatische Sofort- oder Spätreaktionen sowie eine Kombination von beiden Reaktionsformen zeigen (268,283,284,285,293). Mittels Immunelektrophorese, Ouchterlony-Test und Radio-Allergo-Sorbens-Test (RAST) konnte von verschiedenen Autoren im Serum von Isocyanat-exponierten Labortieren und zum Teil auch von exponierten Personen Hinweise auf eine spezifische Antikörperbildung gefunden werden (261,266,271,278,296,300). Ungefähr 5% der IC-exponierten Personen sind nach Peters (1975) (284) von derartigen allergischen Überempfindlichkeitserscheinungen betroffen.

Doch scheint ein allergisches Geschehenseltener vorzukommen, als bisher angenommen wurde, da Diller et al (1980) (271) in Reihenuntersuchungen an 117 TDI-exponierten Arbeitern mittels der sehr empfindlichen RAST-Methodik nur in 5 Fällen (4,3%) spezifische IgE-Antikörper, die gegen das Isocyanatmolekül gerichtet waren, nachweisen konnten. Die 5 positiven RAST-Befunde fanden sich in der Gruppe der Personen, die respiratorische Beschwerden angaben, was 15% entspricht.

In der Praxis liegen häufig alle drei Schädigungsmechanismen nebeneinander vor, so daß eine eindeutige Zuordnung zu einer Gruppe schwierig ist (260).

Aufgrund der großen Variabilität der Entstehung und des Verlaufs von Isocyanaterkrankungen haben Reindl und Schnellbacher (1974) (291) folgende 5 Gruppen unterschieden:

- 1) akute Reizgasvergiftung
- 2) primäre, unspezifische Empfindlichkeit
- 3) primär toxisches Asthma
- 4) primär allergisches Asthma
- 5) chronisch-obstruktive Bronchitis nach langjähriger Exposition

Die akute Reizgasvergiftung stellt den überwiegenden Teil der beobachteten Erkrankungen dar (291). Neben Reizung der Atemwege kommt es schon bei 10-minütigem Aufenthalt in IC-Konzentrationen von 1,3 ppm zu einer Reizung der Konjunktiven, der Haut und gelegentlich des Magens (276,291). Reindl und Schnellbacher schil-

dem 1974 (291) in ihrem Übersichtsreferat 3 Fälle von akuter TDI-Intoxikation, die sich wenige Minuten bei 2 Stunden nach dem Unfall mit Hustenanfällen und Atembeschwerden bemerkbar machten. In 2 Fällen fanden sich großflächige Lungenverschattungen und Infiltrationen. Kurzfristige IC-Einwirkung von Konzentrationen über 50 ppm vermögen nekrotisierende Bronchitiden mit qualvoller Atemnot auszulösen, die in lebensbedrohliche Zustände einmünden können, wenn denaturierte Schleimhautbestandteile abgestoßen werden und die Atemwege verlegen. In den fünfziger Jahren beschreiben Baader (259), Reindl (289,290) und Schürmann (292) tödlich verlaufende Unfälle. Der Patient von Reindl verstarb 6 Jahre nach Einsetzen der Symptomatik an Asthma bronchiale, Emphysem und Cor pulmonale, die sich als Folgeerscheinungen eines Betriebsunfalls mit TDI entwickelt hatten. Schürmann berichtet über eine akute TDI-Intoxikation, die innerhalb von 24 Stunden zum Tod im Status asthmaticus führte. Das akute Krankheitsbild durch massives Überschreiten der MAK-Werte wird heute kaum mehr gesehen (279). In der Literatur der letzten Jahre findet sich keine Publikation.

Tierversuche von Stevens und Palmer (1970) (294) bestätigen die chemisch-irritative Wirkung der Diisocyanate (siehe Teil I).

Eine primäre, unspezifische Empfindlichkeit gegenüber geringen IC-Konzentrationen ist Ausdruck eines hyperreagiblen, in manchen Fällen auch vorgeschädigten Atemtrakts. Es kommt zu Atemnot und Husten, die häufigste Ursache für einen raschen Arbeitsplatzwechsel bei neu beginnenden IC-Arbeitern sind (291). Reindl und Schellbächer (29)) schildern den Fall eines Betriebsassistenten, bei dem nach einmaliger, leichter Isocyanatexposition heftige Atemnot einsetzte, die sich bei jedem neuen, nur minimalen Kontakt verstärkte. Es scheint sich um eine primäre Überempfindlichkeit gegenüber IC ohne vorausgegangenen Sensibilisierung zu handeln.

Baur et al untersuchten 1979 (260) 3 TDI-exponierte Personen, von denen 2 eine Woche bzw. 3 Monate nach Arbeitsbeginn, der dritte nach 3 Jahren, über zunehmendes Unwohlsein und Atembeschwerden klagten. Nach inhalativer Provokation mit 0,006 bis 0,02 ppm TDI setzte eine verstärkte Bronchokonstriktion bis zu 26 Stunden ein.

Isocyanatspezifische Antikörper konnten nicht nachgewiesen werden, was für eine konzentrationsabhängige toxische oder pharmakologische Reaktion spricht.

Primär toxisches Asthma wird durch häufige, kurzzeitig überhöhte IC-Dosen ausgelöst (bis 1 ppm), die funktionelle und anatomische Schäden setzen, welche allmählich in das klinische Bild einer schweren spastischen Bronchitis einmünden. Weiterbestehen der Exposition führt zu chronischer Bronchitis, Emphysem und Cor pulmonale (259, 263, 289, 290, 292). Ein Patient von Reindl und Schnellbacher (291), der in einer Moltoprenschümanlage mit TDI arbeitete und niemals eine eindeutige Intoxikation erlitt, bemerkte nach einem Jahr Fließschnupfenanfälle und zunehmende nächtliche Atemnot. Schließlich kam es zu Emphysem und Verteilungsstörungen bei Einschränkung der forcierten Atemleistung. 5 ähnliche Fälle sind an gleicher Stelle beschrieben. Charakteristisch ist die Angabe, daß während der Arbeit die Augen tränen und brennen und sich oft während der Abend- und Nachtstunden eine erschwerte Atmung einstellt (272).

Siracusa et al (1978) (291) objektiviert diese Beobachtung, indem sie nach IC-Inhalationstest in den folgenden 5 Nächten spirometrisch einen deutlichen FEV₁-Abfall feststellten, der asthmatische Beschwerden hervorrief. Nächtliche Lungenfunktionsprüfungen während einer dreiwöchigen Arbeitsperiode ergaben dasselbe Ergebnis.

Minimale, nicht wahrnehmbare IC-Dosen können zu einem primär allergischem Asthma führen, das oft durch einen schweren Asthmaanfall gekennzeichnet ist. In der Literatur der letzten Jahre finden sich eine große Anzahl von Publikationen über das allergisch bedingte IC-Asthma (262, 266, 267, 268, 269, 271, 273, 278, 281, 283, 284, 285, 288, 295, 296, 300).

Bei Inhalationstestungen mit IC-Konzentrationen unter 0,02 ppm reagieren die Erkrankten mit einer sofortigen Erhöhung des bronchialen Widerstands oder mit einer verzögerten Erhöhung, die nach etwa 6 Stunden auftritt. Gelegentlich wird auch eine Kombination dieser beiden Typen beobachtet (266, 285).

Bei 10 von 166 TDI-exponierten Arbeitern, über die Rutter et al 1977 berichteten (266), war der RAST-Test mit TDI-HSA-Konjugat positiv. Karol et al untersuchten 1978 (278) 4 gegen TDI sensibili-

sierte Arbeiter. Bei 3 von ihnen fanden sie Toluyl-spezifische IgE-Antikörper. Hohe Titer von Toluyl-spezifischen Antikörpern korrelierten nicht mit hohen Konzentrationen des totalen Serum IgE-Titers. Zeiss et al (1980)(300) wiesen bei einem Patienten IgE- und IgG-Antikörper nach, die spezifisch mit an humanes Serumalbumin gekoppeltem MDI (MDI-HSA) reagierten. Baur et al (1980) (261) fanden bei 5 von ihren Patienten spezifisch gegen albumin-gebundene Isocyanate gerichtete IgE-Antikörper.

Neben den spezifisch gegen IC gerichteten Antikörpern sprechen folgende Befunde für ein allergisch bedingtes Asthma (281):

- 1) Die regelmäßig über Wochen, Monate und Jahre dauernde Latenzzeit vom Beginn der beruflichen Exposition bis zum Auftreten der schweren Symptomatik.
- 2) Eine mit der Zeit immer deutlicher werdende Reaktion auf Exposition mit Diisocyanaten.
- 3) Die Spezifität der Intoleranzreaktion auf IC-Verbindungen.
- 4) Die Ähnlichkeit der klinischen Symptomatik mit einem allergischen Asthma bronchiale.

Da sich aber nur in wenigen Fällen spezifische Antikörper finden lassen, muß bei der Pathogenese des IC-Asthas nach Inhalation geringer Dosen auch die oben erwähnte pharmakologische Wirkung diskutiert werden (260,281).

Langzeitige Einwirkung geringer IC-Dosen ($\ll 0,02$ ppm) wird für Spätschäden im Sinne einer allmählichen Minderung der Lungenfunktionsleistung verantwortlich gemacht. Umstritten ist allerdings, ob diese Schädigung nicht durch kurzzeitig überhöhte IC-Dosen (siehe Punkt 3) herbeigeführt wird, während niedrige IC-Konzentrationen völlig harmlos sind.

Peters et al (1969) (286), (1975) (287) führten Langzeituntersuchungen an IC-exponierten Arbeitern durch, bei denen die MAK-Werte nie $0,014$ ppm überschritten. Es zeigte sich bei diesem Kollektiv, das keinerlei subjektive oder objektive Symptome einer Reizung der Atemwege bot, daß der Atemstoßwert, wenn er nach 6, 12 oder 18 Monaten geprüft wurde, durchschnittlich um $0,22$ l abgesunken war.

Der altersmäßig zu erwartende Abfall hätte nur 0,04 l betragen. Der Unterschied war signifikant. Allerdings wurden die IC-Konzentrationsmessungen am Arbeitsplatz nicht in hinreichender Anzahl durchgeführt, so daß die Korrelation zwischen Konzentration und Wirkung umstritten bleibt.

Beobachtungen von Tegmann et al (1977) (298) ergaben, daß bei 57 Personen mit TDI-Kontakt nach 2 Jahren eine Senkung von FEV₁ zu verzeichnen war. In der Gruppe mit 0,002 bis 0,003 ppm IC betrug der FEV₁-Verlust 42 ml/Jahr, ein Grenzwert, in der Gruppe über 0,0035 ppm IC 103 ml/Jahr.

Eine eingehende arbeitsmedizinische Untersuchung von Reindl und Schnellbacher (1974) (291) an 46 weitgehend beschwerdefreien langjährig IC-Beschäftigten mit Röntgen, Spirometrie, Atem- und Blutgasanalyse, Ganzkörperplethysmographie und Ergometrie läßt keine Beziehung zwischen der Expositionsintensität und irgendwelchen Abweichungen der Befunde von der Norm erkennen. Dabei muß noch berücksichtigt werden, daß viele der Untersuchten zumindest zeitweise erheblich über dem MAK-Wert für IC exponiert waren.

Auch Williamson (1964) (299) verneinte aufgrund seiner Studien den kumulativen Einfluß sehr niedriger TDI-Konzentrationen.

3.2.2.2. Formalin

Verwendung

Über die Verwendung von Formalin in verschiedenen industriellen Prozessen wurde bereits im Teil I der Arbeit berichtet. Hinzuzufügen ist noch, daß Ureaformaldehyd, welches als Isoliermaterial und Holzleim benutzt wird, Formalin über einen längeren Zeitraum freisetzen kann. Dies vermag auch Phenolformaldehyd und Melaminformaldehyd, die in der Lack- und Kunstharzindustrie eine Rolle spielen. In den USA ist Ureaformaldehyd in mehr als 500 000 Wohnungen als Isoliermaterial verarbeitet (302). Loomis (1979) (306) nimmt an, daß jede Person in den Industriestaaten Kontakt mit gasförmigem Formaldehyd hat, da dieses ubiquitär vorkommt, wie z.B. in Textilien, Holz und Papierprodukten.

Wirkung auf den Organismus

Kontakt mit Formalin führt an der Haut und den Schleimhäuten zu Irritation und Ekzem, insbesondere durch formaldehydhaltige Kunstharze und Desinfektionsmittel. Inhalation ruft respiratorische Beschwerden und Asthma bronchiale hervor.

Harris berichtete 1953 (303), daß 4 von 25 Arbeitern in einer Plastikfabrik, in der Ureaformaldehyd verarbeitet wurde, arbeitsabhängige Atembeschwerden aufwiesen. Schoenberg und Mitchell untersuchten 1975 (309) 63 formaldehydexponierte Arbeiter spirometrisch. Bei 43% stellten sie Atembeschwerden fest, in einer Kontrollgruppe waren es 7%. Die Abnahme des FEV₁-Wertes war signifikant mit der Länge der Expositionsdauer verknüpft, die bis zu 5 Jahren und mehr betrug.

Hendrick und Lane publizierten 1975 (304) und 1977 (305) zwei Arbeiten, in denen sie über 2 Krankenschwestern berichteten, bei denen mehrere Monate bzw. 4 Jahre nachdem sie mit Formalin zu arbeiten begonnen hatten, asthmatische Beschwerden auftraten. Inhalationsteste mit 25%igem Formalin, 15 Minuten lang, lösten nach 2 bis 3 Stunden einen asthmatischen Anfall aus, der mit einem FEV₁-Abfall von ca. 60% einherging. Er hielt mehrere Stunden, in einem Fall 8 Tage lang an (305). Bei beiden Patientinnen bestand eine Eosinophilie.

Hendricks und Lane interpretierten ihre Ergebnisse als allergische Spätreaktion auf Formaldehyd. Diese niedermolekulare Substanz (MG: 30,3) würde als Hapten reagieren.

Popa et al führten 1969 (233) eine eingehende Studie an einem Kollektiv von 48 Personen durch, die bei unterschiedlichen Arbeitsprozessen niedermolekularen Substanzen, zu denen auch Formaldehyd gehörte, ausgesetzt waren. Inhalationstests wurden mit einer Formalinkonzentration von 1 : 2500 durchgeführt, die außerhalb des chemisch-irritativen Bereichs liegt. Dies spricht, wie auch positive Epicutantestungen, für eine allergisch bedingte Formalinreaktion.

Diese Theorie wird durch die Untersuchungen von Oziganova et al 1977 (308, zitiert nach 301) gestützt, der bei 10 von 12 Arbeitern

in einer Elektronikfabrik präzipitierende Antikörper gegen Aldehyde fand. Alle 12 Werktätigen hatten asthmatische Beschwerden. Eine zweite Möglichkeit für Formaldehyde, mit Gewebe zu reagieren, ist ihre histaminliberierende Wirkung. Nicholls beschrieb 1975 (307) die Freisetzung von Histamin durch Dimethylhydantoïn-Formaldehyd aus Lungengewebe in einem In-vitro-Experiment.

Als dritte Schädigungsmöglichkeit ist die direkt irritative Wirkung von Formalin zu diskutieren. Sakula (1975) (310) nimmt in seiner Publikation an, daß es sich bei einem 57 jährigen Labor-techniker mit Asthma nach Formaldehydkontakt um ein spät einsetzendes Bronchialasthma vom nichtallergischen Typ handelt.

Wallenstein und Rebohle veröffentlichten 1976 (313) eine epidemiologische Untersuchung an 180 formaldehydexponierten, erkrankten Werktätigen. Epicutantestung mit 0,7%igem wäßrigen Formaldehyd verlief bei 10,3% positiv, Intracutantestung mit 0,1%igem Formaldehyd bei 6,8%. Für die 180 Personen liegt der Sensibilisierungsindex bei 12,2%. Formaldehyd ist also ein schwaches Allergen.

Formalinkonzentrationen ab 8% liegen bereits im irritativ wirkenden Bereich (313), was eine Abgrenzung von allergischen und irritativen Reaktionen erschwert.

In den USA wurde festgestellt, daß die Inhalation von 1 ppm Formaldehyd in 30 Minuten die obere Grenze für Arbeitsplatzkonzentrationen bildet, was nicht ausschließt, daß Beschwerden auch unterhalb dieses Wertes auftreten können (301).

3.2.2.3. Polyvinylchlorid

Chemie und Verwendung

Polyvinylchlorid, ein Polymerisat mit der allgemeinen Formel $(-\text{CH}_2-\text{CHCl}-)_n$, $n = 500$ bis 2000 , ist ein weißes Pulver, das durch Pressen große Härte gewinnt und zu Rohren und Dichtungen verarbeitet werden kann. Durch Zusatz von Weichmachern wird PVC zu einem weichen, für Folien, Schläuche und Überzüge geeigneten Material, das vielseitige Verwendung findet.

Wirkung auf den Organismus

Folgende Schädigungen durch Ausgangs- oder Zerfallsprodukte von Polyvinylchlorid werden in der Literatur angegeben (323,325):

- 1) funktionelle und histologische Leberveränderungen
- 2) Hämangiosarkom der Leber
- 3) Störung der peripheren Extremitätenzirkulation mit Akro-osteolyse
- 4) präanarkotische Symptome durch hohe Dosen
- 5) respiratorische Symptome ("Meat Wrapper's Asthma")

1969 erreichten erstmals Beschwerden das "Bureau of Occupational Safety & Health", die im Zusammenhang mit der Verpackung von Fleisch in PVC-Folien standen (317).

1973 beschrieben Sokol et al (326) asthmatische Symptome bei 3 Fleischverpackerinnen in einem Supermarkt und führten den Begriff "Meat Wrapper's Asthma" ein, der bis heute in der Literatur diskutiert wird, ohne daß man bisher zu einheitlichen Ergebnissen gelangen konnte. Die Arbeiterinnen waren Dämpfen ausgesetzt, die beim Zerteilen einer PVC-Verpackungsfolie mittels eines ca. 160 °C heißen Drahtes entstanden. Bestandteile des erhitzten PVCs sind Phthalate, hydrochlorige Säuren, Toluene, Benzene, einige Kohlenwasserstoffe, CO_2 und CO (315). Bei allen Verpackerinnen traten die Atembeschwerden bereits wenige Tage bis Wochen nach Einführung des oben beschriebenen Verpackungsprozesses auf. In 2 Fällen setzten die Symptome nach 30 Minuten ein und bestanden nur während des PVC-Kontakts. Im dritten Fall kam es nach 5 Stunden zu Atembeschwerden. Klinische Untersuchungen ergaben bei allen 3 Patientinnen eine reversible Atemwegsobstruktion.

In den folgenden Jahren wurden mehrere umfangreiche epidemiologische Studien durchgeführt, in denen PVC-exponierte Fabrikarbeiter (323,325) sowie Fleischverpacker und -schneider in Supermärkten (314,317,319,320,321,325) untersucht wurden. Mehr als 70 000 Personen waren 1976 in den USA mit dem Verpacken von Fleisch in PVC-Folien beschäftigt (319).

Miller et al berichteten 1975 (325) über 348 Arbeiter, die in der

PVC-verarbeitenden Industrie tätig waren. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden die Arbeitsplatzbedingungen, das Alter, die Rauchgewohnheiten, die Thoraxröntgenbilder sowie die klinischen Befunde berücksichtigt. Es zeigte sich, daß bei 200 (57,5%) der Beschäftigten der Quotient aus forciertem Expirationsvolumen in einer Sekunde zu forcierter Vitalkapazität (FEV_1/FVC) herabgesetzt war, was auf eine obstruktive Lungenerkrankung schließen läßt. Die Abweichung korrelierte mit dem Alter und der Expositionsdauer. Ein Zusammenhang mit den Rauchgewohnheiten war nur bei den jüngeren Arbeitnehmern festzustellen. Waren die Arbeiter über 40 Jahre alt oder mehr als 20 Jahre exponiert, so gab es keinen Unterschied mehr zwischen Rauchern und Nichtrauchern, was zeigt, daß der berufsbedingte Faktor eine vorherrschende Rolle spielt.

Eine weitere epidemiologische Studie an 985 Beschäftigten aus 3 PVC-verarbeitenden Betrieben veröffentlichten 1976 Lillis et al (323). Lungenfunktionsteste ergaben bei den Arbeitern, die mehr als 10 Jahre mit PVC Kontakt hatten, in ca. 50% der Fälle einen unter 75% reduzierten FEV_1/FVC -Wert. Je länger und intensiver der Umgang mit PVC war, um so häufiger fanden sich linear retikuläre oder noduläre Lungenverschattungen in den Röntgenbildern.

Falk und Portnoy befragten 1976 (319) in 152 texanischen Supermärkten je 150 Fleischer, Fleischverpacker, die PVC-Dämpfen ausgesetzt waren, und Kontrolleure nach Atembeschwerden, Rauchgewohnheiten und Berufsanamnese. 12% der Fleischverpacker, die rauchten, gaben rezidivierende Atembeschwerden an; in der Kontrollgruppe waren es nur 2% bzw. 6%. Bei den Beschwerden handelte es sich um Dyspnoe, Engegefühl und Schmerzen in der Brust sowie Irritation von Augen und Nase. In der Gruppe der Nichtraucher waren es bei den Fleischverpackern 5% und in der Kontrollgruppe 0%, die eine Symptomatik zeigten.

1977 führten Jones und Weill (320) eine Untersuchung an 150 Beschäftigten in Supermärkten durch, von denen 78 PVC-Dämpfen ausgesetzt waren. Lungenfunktionstestungen und Fragebögen zeigten keine signifikante Erhöhung von arbeitsplatzabhängigen Atembeschwerden bei exponierten und nicht exponierten Personen.

Brooks und Vandervort fanden 1977 (317) bei 24 Verpackern, 8 Fleischern und 20 Kontrollpersonen keine signifikanten Unterschiede in Lungenfunktion und Blutanalysen vor und nach der Arbeit. Eine der Verpackerinnen bekam mehrmals während des Zerteilens von PVC-Folien Dyspnoe, Hautausschlag und Lidödem.

Eine weitere epidemiologische Studie von Krumpke et al (1979) (321) führte zu dem Resultat, daß Fleischverpacker häufiger an respiratorischen Beschwerden und Irritation der Augen litten als eine Kontrollgruppe, wenn sie PVC-Dämpfen ausgesetzt waren. Lungenfunktionstests vor und nach der Arbeit ergaben, daß bei den Verpackern $\dot{V}_{\max 50}$ (l/sec) ($\dot{V}_{\max 50}$ = flow rate at 50 per cent of FVC) um mehr als 10% bei 4 von 15 Personen (26%) abfiel. Die Temperaturen am Arbeitsplatz spielten keine Rolle.

Der überwiegende Teil der Autoren (317, 319, 321, 323, 325, 326) kommt zu dem Ergebnis, daß die Inhalation von PVC-Dämpfen zu obstruktiven Atemwegserkrankungen führt, doch ist die Pathogenese bisher noch ungeklärt. Da die PVC-Dämpfe aus Phthalaten, hydrochloriger Säure, Toluenen, Benzenen, Kohlenwasserstoffen, CO_2 und CO bestehen, kann es sowohl zu allergischen wie auch chemisch-irritativen Vorgängen oder unspezifischer Zunahme der Atemwegsempfindlichkeit kommen. Stark erhitzte (600°C) Polyvinylchloride wirken toxisch und führen in Tierversuchen (318) zu Lungenödem und intraalveolären Hämorrhagien. Wahrscheinlich ist dafür CO, hydrochlorige Säure oder Phosgen (siehe 3.1.2.1.) verantwortlich. Salzsäure oder Phosgen werden auch als Ursache des "Meat Wrapper's Asthma" diskutiert (324).

Arnaud et al veröffentlichten 1978 (316) den Fall eines 23 Jahre lang PVC-exponierten Arbeiters, der diffuse mikronoduläre Infiltrate im Röntgenbild zeigte. Histologisch fand man diffuse Infiltration mit Histiozyten und vielkernigen Riesenzellen sowie Kollagen-gewebe.

Berücksichtigt werden muß, daß beim Verpacken von Fleisch nicht nur die PVC-Dämpfe der Verpackungsfolie, sondern auch die Dämpfe der erhitzten Preisetiketten in die Atemwege gelangen können. Analysen dieser "Price-label Fumes" durch Levy et al (1978) (322) führten zu dem Ergebnis, daß diese unter anderem Phthalsäureanhydrid ent-

halten, das als Ursache asthmatischer Beschwerden bekannt ist (siehe 3.2.2.4.).

1976 berichteten Andrasch und Barana (315) über einen Fleischverpacker, der wiederholte Episoden von Husten und Dyspnoe sowie einmal eine Asthmaattacke bei der Arbeit angab. Es bestand eine Eosinophilie von 6% und beidseitige Lungeninfiltrate im Thoraxröntgenbild. Ein 3 stündiger Inhalationstest mit PVC-Dämpfen ließ nach 20 Minuten Rhinorrhoe und vorübergehenden Bronchospasmus auftreten. Nach einem weiteren 15 minütigem Test mit auf 106°C erhitzten Preisetiketten, kam es schnell zu progressiver Dyspnoe, zunehmendem Bronchospasmus, paroxysmalem Husten, Tachykardie und Unruhe. FEV₁ fiel auf 31% ab. Andrasch und Barana vermuteten eine Hypersensibilitätsreaktion auf "Price-label Fumes", die Elastomere, thermoplastische Copolymere, Sulfonamidstabilisatoren und Phthalate enthalten.

Einen vergleichbaren Fall beschrieben Levy et al (1978) (322).

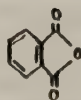
Eine weitere Untersuchung von Andrasch et al (1976) (314) ergab, daß 9 von 13 Fleischverpackern im Inhalationstest mit "Price-label Fumes" einen sofortigen schweren Bronchospasmus entwickelten. FEV₁ und FVC fielen auf 49% bzw. 40% ab. Die Testung mit PVC-Dämpfen verlief nicht so dramatisch.

Es erscheint daher möglich, daß asthmatische Beschwerden PVC zugeschrieben worden sind, obwohl sie durch Phthalsäureanhydrid-Bestandteile der Preisetiketten ausgelöst wurden.

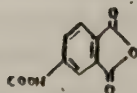
3.2.2.4. Phthalsäureanhydrid und verwandte Substanzen

Verwendung

Das Anhydrid der Phthalsäure, einer aromatischen Dicarbonsäure, spielt im Herstellungsprozeß verschiedener Industrieprodukte eine wichtige Rolle, so bei der Gewinnung von Kunstharzen (Epoxydharzen), Kunstfasern und Farbstoffen. In einer



Phthalsäureanhydrid



Trimellitsäureanhydrid

großen Anzahl von Industriezweigen wird Epoxydharz als Klebstoff, Lack, Isoliermaterial, Bindemittel und zur Herstellung von Formen verwendet, da es sehr widerstandsfähig gegen Hitze und chemische Einwirkung ist.

Die Epoxydharze gehören zu den Zwei-Komponenten-Gießharzen, die aus einer Harzkomponente, auch Resin genannt, und einem Härter gefertigt werden. Neben verschiedenen anderen Stoffen sind diese Härter oft Phthalsäureanhydrid (PA) oder verwandte Stoffe wie Tetrachlorphthalsäureanhydrid oder Trimellitsäureanhydrid (TMA). Sie werden dem noch formbaren Harz unter Wärmezufuhr beigegeben, um es in das stabile Endprodukt zu überführen. Bei diesem Prozeß können sowohl Phthalsäureanhydrid- als auch Harzdämpfe entstehen, die beide asthmatische Beschwerden hervorrufen können (siehe 3.2.2.6.). Ein anderer Prozeß der Kunstharzherstellung verläuft ohne externe Wärmezufuhr, da er selbst hohe Temperaturen entwickelt. In diesem Fall gehören die Härter zur Gruppe der Amine, z.B. Äthylendiamin, die ebenfalls als Ursache von respiratorischen Beschwerden diskutiert werden (siehe 3.2.2.5.) (329). Auch Piperazine (siehe 3.2.2.7.) finden als Härter Verwendung (334).

Wirkung auf den Organismus

Phthalsäureanhydrid- (PA) oder Trimellitsäureanhydrid-(TMA)-Einwirkung kann unterschiedliche Syndrome auslösen (328):

- 1) chemische Irritation: Nach einmaliger Exposition setzt Rhinorrhoe, Dyspnoe und Husten ein (233,335).
- 2) Sofortreaktion: Nach einer Latenzperiode von Wochen bis Jahren treten Rhinitis und Asthma sofort nach erneutem Antigenkontakt auf (330,336).
- 3) Spätreaktion: Ebenfalls nach einer Latenzperiode von Wochen bis Jahren setzen 4 bis 8 Stunden nach Antigenkontakt Husten, Dyspnoe, Krankheitsgefühl und eventuell Fieber ein. Diese Reaktion wird auch "TMA-flu" genannt (334,336).
- 4) Sofort- und Spätreaktion treten nacheinander bei derselben Person auf (327,330,333,334,336).

Über asthmatische Beschwerden nach PA-Exposition berichtete 1939 erstmals Kern (332), der einen immunologischen Mechanismus vermutete. Von 1976 bis 1978 finden sich in der englischsprachigen Literatur 5 Publikationen (327, 330, 333, 334, 336) mit insgesamt 27 Fällen von Atembeschwerden nach PA-Kontakt.

Machia et al untersuchten 1976 (333) einen 38 jährigen Chemearbeiter, bei dem es einige Monate nach Beschäftigungsbeginn in einer PA-verarbeitenden Fabrik zu Rhinorrhoe, Konjunktivitis und Engegefühl in der Brust sowie Dyspnoe kam. Während des folgenden Jahres nahmen die Beschwerden besonders nach intensivem PA-Kontakt zu. An den Wochenenden und in den Ferien klangen sie völlig ab. Eine Intracutantestung mit PA-Lösung verlief positiv; der Inhalationstest zeigte einen sofort nach PA-Inhalation einsetzenden Abfall der maximalen expiratorischen Stromstärke von 56%. Außerdem gelang es den Autoren, einen hohen Serumbiter von spezifisch gegen PA-Konjugat gerichteten IgE-Antikörpern im RAST nachzuweisen; die IgE-Gesamtkonzentration im Serum war normal.

1977 veröffentlichten Chester et al (327) einen weiteren Artikel über PA-Asthma, das bei einem 19 Jahre lang in einer Gummifabrik beschäftigten Arbeiter auftrat. Die Beschwerden äußerten sich ähnlich wie in dem ersten Fall, doch kam es nach Arbeitsschluß zu einer weiteren Verschlechterung des Zustands.

Ein 75 sec dauerender Inhalationstest mit PA zeigte eine sofort einsetzende Verminderung von FEV₁ um 50%, die ihr Maximum nach einer Stunde erreichte. 2 Stunden später hatte sich der Wert wieder normalisiert, um nach 3 Stunden erneut für Stunden abzufallen. Vorbehandlung mit Dinatrium-Chromoglykat hemmte die späte, aber nicht die frühe Bronchokonstriktion. Im Blutbild war eine Eosinophilie von 5% nachzuweisen.

Fawcett et al publizierten 1977 (320) eine Studie über 5 PA-exponierte Arbeiter mit Atembeschwerden. 2 der Beschäftigten zeigten nach PA-Inhalation eine sofort einsetzende Bronchokonstriktion, einer zusätzlich nach 3 Stunden eine Spätreaktion von 4 stündiger Dauer. Auf TMA reagierte eine 4. Person mit Sofort- und Spätreaktion und auf Triäthylten-Tetramin ein weiterer Arbeiter nur mit ei-

ner Spätreaktion nach ca. 2 Stunden. Der Arbeitskontakt mit den Substanzen lag zwischen 2 Monaten und 6 Jahren. Eine Eosinophilie bestand in keinem Fall.

Eine dritte 1977 veröffentlichte Untersuchung von Zeiss et al (336) umfaßt 14 Personen mit asthmatischen Beschwerden nach PA-Exposition. Bei 4 Personen setzte die rhinitisch-asthmatische Symptomatik sofort nach Arbeitsbeginn ein, bei 6 Beschäftigten kam es zu einem als "TMA-flu" bezeichneten Krankheitsbild, das erst Stunden nach Arbeitsende begann und mit Krankheitsgefühl, Muskelschmerzen und Fieber einherging. Eingehende immunologische Studien führten zu folgenden Ergebnissen:

- totale Immunglobulinkonzentration: IgE ist mit 936 ng/ml bei einem klinisch nicht atopischen Arbeiter stark erhöht.
- spezifisches IgE gegen mit humanem Serumalbumin gekoppelten TMA (TMA-HSA): 3 von 4 Arbeitern mit Rhinitis-Asthma-Syndrom hatten einen deutlich erhöhten IgE-Spiegel, der spezifisch gegen TMA gerichtet war.
- Histaminfreisetzung als Antwort auf TMA-HSA: 2 Arbeiter mit Rhinitis-Asthma-Syndrom und einer "TMA-flu" zeigten periphere Histaminfreisetzung.
- spezifische IgG gegen TMA-HSA: 6 Arbeiter mit "TMA-flu" hatten einen signifikant höheren IgG-Spiegel, der gegen TMA-HSA gerichtet war, als die 6 anderen Arbeiter.
- Lymphozyten Transformation: 3 Arbeiter zeigten eine Stimulation von Lymphozyten durch TMA-HSA, die Kontrollpersonen nicht.

Schluter et al veröffentlichten 1978 (334) einen Bericht über 5 PA-exponierte Personen mit asthmatischem Symptomenkomplex.

Die Publikationen zeigen, daß PA und TMA-induziertem Asthma unterschiedliche Reaktionsmechanismen zugrunde liegen können.

- Chemisch-irritative Wirkung: Sie wird durch Konzentrationen ausgelöst, die oberhalb des MAK-Werts von 1 ppm liegen (334). Es kommt zur Reflexbronchokonstriktion. Popa et al (1969) (233) beschrieben 2 Fälle, in denen PA durch Irritation der Atemwege sofort einsetzende Atembeschwerden auslöste. Die Konzentration

der Testlösung betrug allerdings nur 1 : 1000. 4 der 919 Reizgasintoxikationen im Patientengut von Thiess und Ferrara (1970) (335) wurden durch PA hervorgerufen, das die Schleimhäute der oberen Luftwege akut schädigte.

- Allergische Wirkung: geringe PA- oder TMA-Konzentrationen können eine allergische Bronchokonstriktion vom Sofort-, Spät- oder kombinierten Typ hervorrufen. Dies wird in den meisten der oben referierten Fällen von den Autoren angenommen. Wahrscheinlich bilden PA und TMA nach Inhalation einen immunreaktiven Hapten-Protein-Komplex mit Proteinen des Atemtrakts (336). Dieser stimuliert die Bildung von IgE- und IgG-Antikörpern, die nachgewiesen werden können (333,336).

Doch ist es möglich, daß auch noch andere, nicht durch spezifische Antikörper vermittelte Prozesse, eine Rolle spielen, die eventuell den bei Isocyanaten vermuteten pharmakologischen Wirkungen ähnlich sind (334).

3.2.2.5. Amine

Verwendung

1) Äthanolamine: Sie gehören zu den hochreaktiven Substanzen, die in wachsendem Umfang als Katalysatoren oder Härter für die Herstellung von Plastik, Gummi, Farbstoffen, Polyurethanen, Epoxydharzen und anderen Produkten Verwendung finden. Einige dieser Stoffe sind bereits als Auslöser für obstruktive Atemwegserkrankungen bekannt (Isocyanate 3.2.2.1., Phthalsäureanhydrid 3.2.2.4., Naturharze 3.2.2.6.).

Amino-Äthyl-Äthanolamin (ÄÄÄ) (339,340,342) ist Bestandteil von Hartlötmaterialien, mit denen Aluminiumkabel verlötet werden. Dimethyl-Äthanolamin (DMÄ) (344) wird als Härter für Farben verwendet und Monoäthanolamin (MÄ) (337) bei der Gummi- und Lackherstellung verarbeitet.

Aluminium ist aufgrund seines niedrigen Gewichts und Preises bevorzugtes Kabelmaterial, doch muß zum Löten ein besonderes Lötmaterial benutzt werden, das Ammoniak, Fluor und Amine enthält. Hartlötpro-

zesse benötigten Temperaturen um 700°C. Der bei den Lötprozessen freiwerdende Rauch besteht hauptsächlich aus Aminbestandteilen (339). Im Gegensatz zum Hartlöten finden Weichlötprozesse bei 250° bis 450° C statt. Im Lötmaterial sind Harze enthalten, die ebenfalls asthmatische Beschwerden auslösen (siehe 3.2.2.6.).

2) Äthylendiamin (ADA): Es wird für die Herstellung von Gummi, Lacken und Plastik sowie für die Entwicklung von Farbphotos verwendet. Außerdem arbeitet man in der Kosmetik mit Äthylendiaminen (233, 337, 338).

3) Dichloramin (DCA): Es spielt in der pharmazeutischen- und Textilindustrie eine Rolle (233).

4) Paraphenylendiamin (PDA): Bei der Verarbeitung von Pelzen und in Gerbereien werden Paraphenylendiamine benötigt (233, 341).

Wirkung auf den Organismus

1967 berichtete Sterling (342) über 2 Arbeiter, bei denen während Lötarbeiten an Aluminiumkabeln Dyspnoe und Husten auftraten. Beide übten erst seit einigen Tagen diese Tätigkeit aus. Bei einem von beiden blieben die Atembeschwerden einige Tage bestehen. Inhalationstests mit AAA zeigten eine nach 2 bis 3 Stunden einsetzende Bronchokonstriktion, die einige Tage anhielt. Eine Eosinophilie von 6% ($462/\text{mm}^3$) bzw. von 16% ($944/\text{mm}^3$) war festzustellen. Pepys et al publizierten 1972 (340) eine Arbeit, in der sie ähnliche Fälle vorstellten. Die 3 Kabelschweißer waren 6 Monate bzw. 2 und 3 Jahre AAA-Dämpfen ausgesetzt, bevor es zu respiratorischen Symptomen kam. Bei allen 3 Patienten folgte ca. 2 Stunden nach dem Inhalationstest mit 1 bis 6 Atemzügen der Lötdämpfe eine bronchokonstriktorische Spätreaktion. In einem Fall trat eine Sofortreaktion mit einem Maximum nach 20 Minuten auf (FEV_1 -Abfall auf 30%). Die Spätreaktionen waren nicht durch Dinatrium-Chromoglycat zu beeinflussen, die Sofortreaktionen wurden blockiert.

Einen dritten Bericht über Äthanolamin-induziertes Asthma veröffentlichten Vallieres et al 1977 (344). Bei einem Maler, der mit Farbsprüharbeiten zu tun hatte, rief der Inhalationstest mit DMÄ eine Sofort- und eine Spätbronchokonstriktion hervor. IgE-Reagine konnten

nicht nachgewiesen werden, doch gehen alle 3 Publikationen davon aus, daß eine allergische Reaktion auf Äthanolamine vorliegt. Eine Sensibilisierung durch ÄÄA scheint selten zu sein, weil von 3000 durch McCann 1964 (339) untersuchten Kabelschweißern, die in einem Drittel der Fälle Aluminiumkabel zu verlöten hatten, nur einer möglicherweise durch Lötdämpfe sensibilisiert worden war. Da heutzutage Aluminiumkabel in verstärktem Maße verwendet werden, ist auch mit einer Zunahme der Erkrankungsfälle zu rechnen.

Galfand veröffentlichte 1963 (337) eine ausführliche Arbeit über 31 Patienten, von denen 22 Kontakt mit Äthylendiamin (ÄDA), 13 mit Monoäthanolamin (MÄ) und 7 mit Hexamethylentetramin (HMTA) hatten. In allen Fällen lagen asthmatische Beschwerden vor, die auch durch Inhalationstests mit der entsprechenden Substanz ausgelöst werden konnten. Bei den ÄDA-exponierten Patienten waren die Asthmaanfälle besonders schwer. Epicutantestungen mit ÄDA verliefen positiv. 14 in Kosmetiksalons Beschäftigte zeigten auf Intracutantestungen und bronchiale Provokation (Konzentration 1 : 100) mit ÄDA und MÄ positive Reaktionen. 14 Arbeiter, die in der Lackherstellung tätig waren, reagierten auf ÄDA und HMTA sowohl im Intracutantest als auch im Inhalationstest positiv. In einer Kontrollgruppe verliefen die Testungen negativ. Eine passive Sensibilisierung von 2 gesunden Personen mit den Seren von 2 ÄDA-exponierten Arbeitern konnte durchgeführt werden.

Ein weiterer Fall eines ÄDA-induzierten Asthmas beschrieben 1980 Lam und Chan-Yeung (338). Die Bronchokonstriktion setzte 4 Stunden nach einem 2 minütigen Inhalationstest ein. FEV_1 fiel für Stunden auf 26% des Ausgangswerts ab. Die Plasmahistaminkonzentration betrug vor dem Test 0,53 ng/ml, während des Tests sank sie auf 0 (nach 6 Stunden). Bei 2 Kontrollpersonen lagen ähnliche Werte vor.

Die Autoren nehmen an, daß ÄDA Histamin direkt aus den basophilen Zellen freisetzt und es sich nicht um eine IGE-vermittelte Immunreaktion handelt. Während der bronchokonstriktorischen Spätreaktion war keine vermehrte Konzentration von Histamin im Plasma nachweisbar. Das spricht dafür, daß Histamin an diesem Reaktionsmechanismus nicht beteiligt ist.

Silbermann et al untersuchten 1959 (341) das Auftreten von Paraphenylendiamin (PDA)-abhängigem Asthma, indem sie 80 Arbeiter mit vermutlich allergischen Beschwerden explorierten. Bei 80% der Beschäftigten lag ein Bronchialasthma vor, das bei 2/3 5 Jahre oder länger nach Arbeitsbeginn aufgetreten war. Eine Epicutantestung mit PDA verlief bei 65% der Asthmatiker positiv. In 74% der Fälle kam es nach PDA-Inhalation zur Bronchokonstriktion. 16 von 49 Patienten wiesen eine Bluteosinophilie von 6 bis 32% auf. Die Autoren vermuten einen allergischen Reaktionsmechanismus.

Anhang: Alkyl-Aryl-Polyäther-Alkohol und Polypropylen-Glykol

Neben den AAA-enthaltenden Lötsubstanzen kann eine weitere Lötsubstanzen asthmatische Reaktionen auslösen. Sie besteht aus einer Mischung von 95% Alkyl-Aryl-Polyäther-Alkohol und 5% Polypropylen-Glykol. Stevens berichtete 1976 (343) über eine Elektronikarbeiterin, die bereits wenige Tage nachdem die obengenannte Lötsubstanzen neu eingeführt worden war, über Brustschmerzen, Kurzatmigkeit und Husten klagte. Diese Symptome traten kurz nach Arbeitsbeginn auf und zwangen sie zu mehrtägigen Arbeitspausen. Schließlich war ein schwerer Bronchospasmus während des Lötvorgangs der Grund für eine Klinikeinweisung.

Dort durchgeführte Inhalationstests zeigten, daß die Lötsubstanzen nach 10 Minuten eine asthmatische Sofortreaktion auslöste, doch konnte nicht geklärt werden, welche Bestandteile oder Zerfallsprodukte der Lötsubstanzen für die Reaktion verantwortlich waren. So ist es möglich, daß der Bronchospasmus durch Irritation, einen allergischen Mechanismus oder beides ausgelöst worden ist.

3.2.2.6. Naturharze

Verwendung

Harze von Nadelhölzern, z.B. Fichtenharze, werden als Bestandteil von nicht-korrosivem Lötmaterial beim Weichlöten verwendet. Nicht-korrosives Weichlöten, das bei 250° bis 450°C stattfindet, spielt in der Elektronikindustrie eine große Rolle. Das am häufigsten be-

nutzte Lötmaterial ist "Multicore", eine Zinn-Blei-Legierung mit multiplen Anteilen von Fichtenharzen, die ca. 90% ausmachen.

Wirkung auf den Organismus

Harze sind schon seit Beginn unserer Zeitrechnung als Bindematerial bekannt (Pliny, 77 v.Chr.) (345). In den 30er Jahren setzte man ihnen zur Reaktionsbeschleunigung Aktivatoren zu. Durch den Boom der Elektronikindustrie fanden sie in immer größerem Umfang Verwendung.

Fawcett et al berichteten 1976 (347) erstmals von asthmatischen Beschwerden bei 4 Personen, die durch bei Weichlötprozessen entstandene Harzdämpfe ausgelöst wurden. 1 bis 4 Jahre nach Beginn der Arbeit mit "Multicore" begannen die Atembeschwerden. Diese setzten entweder schon nach 15 Minuten oder erst nach 3 bis 5 Stunden mit Husten, Engegefühl in der Brust und Rhinorrhoe ein und hielten bis zum Abend an. Im Laufe der Zeit entwickelte sich eine asthmatische Symptomatik, die an den Wochenenden und in den den Ferien abklang. In einem Fall lag eine Sputumeosinophilie von 70% vor.

Inhalationstests wurden mit "Multicore"-Lötmasse durchgeführt, die auf 400 C erhitzt wurde. Die Testpersonen nahmen 3 tiefe Atemzüge. Alle 4 Patienten zeigten eine sofort einsetzende Bronchokonstriktion mit einem Abfall von FEV_1 bis 64%. Diese Reaktion konnte mit Dinatrium-Chromoglykat blockiert werden. Bei 2 der Arbeiter kam es nach 6 Stunden zu einem erneuten FEV_1 -Abfall.

Burge et al führten 1978 (345) eine eingehende Untersuchung an 21 asthmatischen Patienten durch, die bei der Arbeit kolophoniumhaltigen Lötdämpfen ausgesetzt waren. Das Intervall zwischen dem ersten Kontakt mit Lötdämpfen und dem Auftreten der Symptomatik lag zwischen 6 Monaten und 15 Jahren. Bei einem der Patienten betrug es weniger als 1 Monat. Bei 48% der Arbeiter setzten die Beschwerden 2 bis 4 Stunden nach Arbeitsbeginn ein, bei 90% bestanden sie auch nach der Arbeit und bei 67% störten sie den Nachtschlaf. 3 von 9 atopischen und 3 von 12 nicht-atopischen Patienten zeigten eine Sputumeosinophilie ($400/mm^3$).

Inhalationsteste führten bei 5 Personen zu sofortiger Bronchokonstriktion, bei 2 Personen zu einer Spätreaktion nach 1 Stunde und bei 12 Patienten zu kombinierten Reaktionen. In einer Kontrollgruppe gab es keine positiven Reaktionen. Dinatrium-Chromoglykat blockierte die Sofortreaktionen stärker als die Spätreaktionen. 1979 publizierten Burge et al (346) und Perks et al (348) eine epidemiologische Fragebogen-Erhebung in einer Elektronikfabrik, in der 924 Personen beschäftigt waren. Von 97 befragten Arbeiterinnen, die im Lötprozeß beschäftigt waren, gaben 22% arbeitsplatz abhängige Kurzatmigkeit an, 9 bis 32% Rhinitis. Insgesamt war jedoch keine signifikante Erhöhung der Erkrankungshäufigkeit bei den Lötnerinnen festzustellen. Doch wechselten aus Gesundheitsgründen signifikant mehr Arbeiterinnen die Arbeitsplätze (11%), an denen sie Lötdämpfen ausgesetzt waren, als in der übrigen Fabrik (3%) (348).

Der MAK-Wert für Lötflußdämpfe ist $0,1 \text{ mg/m}^3$ (346), da die Harzdämpfe in höheren Konzentrationen irritativ wirken.

Doch sind die oben zitierten Autoren der Ansicht, daß in den von ihnen beschriebenen Fällen allergische Reaktionsmechanismen das Asthma auslösen. Dafür sprechen die geringen Konzentrationen der Lötdämpfe, der klinische Verlauf und die Inhalationsteste. Da bis heute noch keine spezifischen Antikörper nachgewiesen wurden, bleibt der exakte Reaktionsmechanismus ungeklärt.

3.2.2.7. Piperazin

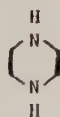
Piperazin tritt als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Insektiziden, Anthelmintika, Korrosionsinhibitoren, Kautschukhilfsmitteln, Vulkanisierungsbeschleunigern und anderen Produkten auf.

McCullagh (1968) (349) und Pepys et al (1972)

(350) beschrieben insgesamt 3 Fälle, in denen

monate- oder jahrelanger Kontakt mit Piperazinen zu Rhinitis und Asthma führten.

Der erste Patient von Pepys, ein 37 jähriger Mann, hatte mit 27



Piperazin

Jahren erstmals Kontakt mit Piperazinen. Nach einigen Wochen entwickelte sich eine Rhinitis, so daß der Patient 8 Jahre lang den Umgang mit Piperazinen vermied. Erneute Arbeit mit Piperazinen führte dann zu einer 3 bis 4 Stunden nach Arbeitsbeginn einsetzenden Rhinitis und bei weiterem Kontakt nach 15 Monaten zu asthmatischen Beschwerden. Der zweite Patient hatte vor Einsetzen der Symptomatik 6 Monate lang mit Piperazinen gearbeitet.

Bei beiden Patienten löste Inhalation von Piperazinstäuben ungefähr 3 bis 4 Stunden nach der Exposition Husten, Kurzatmigkeit, Dyspnoe, Rhinitis und Lakrimation aus. Diese Symptome nahmen nachts noch an Intensität zu.

Inhalationstests mit Piperazinen zeigten eine verzögerte Atemwegsobstruktion, die nach 4 bis 5 Stunden begann und im Laufe von 30 Stunden wieder abklang. Aufgrund des klinischen Verlaufs und der Reaktion auf kleine Dosen Piperazin wird von Pepys (350) ein allergisches Geschehen vermutet, wahrscheinlich eine verzögerte Reaktion vom Typ III.

3.2.2.8. Amprolium Hydrochlorid

Amprolium Hydrochlorid, ein Thiaminantagonist, wird Zusätzen von Geflügelfutter beigegeben, um Kokzidose zu verhindern. In "Pancoxin" ist es zu 18% enthalten.

1976 beschrieben Greene und Freedman (351) den Fall eines 68 jährigen Arbeiters, der seit 5 Jahren in einer Geflügelfutterfabrik beschäftigt war, die Pancoxin herstellte. 4 Jahre nach Beschäftigungsbeginn traten erstmals leichte Atembeschwerden beim Umgang mit Pancoxin auf. 1 Jahr später führte 5 minütiger Kontakt mit hohen Amproliumchlorid-Konzentrationen zu starken Atembeschwerden und Dyspnoe. Diese machten einen 48 stündigen Krankenhausaufenthalt notwendig.

Inhalationstests zeigten, daß der Patient eine sofort einsetzende nasale und bronchiale Überempfindlichkeit gegen Amprolium aufwies, die ca. 30 Minuten anhielt. Sie war im wesentlichen auf die oberen Atemwege begrenzt.

NOXEN, DIE EINE PNEUMONIE HERVORRUFEN

	chem.-irr.	allerg.	o.L.	t.L.	Häufigkeit	respirat. Symptomatik	Spätfolgen	Letalität/sterblichkeit
Cadmiumoxid	x			x	bis 1960 ca. 90 Fälle	Bronchitis, Pneumonie	Fibrose	Letalität/sterblichkeit 2500 min.mg/m ³
Quecksilber- Verbindungen	x			x	bis 1980 ca. 65 Fälle	Unwohlsein, Pneumonie (12%)	ev. minimale Fibrose	14%
Nickelcarbonyl	x			x	gelegentlich	Lungenödem, Pneumonie	(Karzinome)	30 ppm letal
Zinkchlorid	x		x		selten	Lungenödem, Pneumonie	Fibrose	
Nitrosegase	x			x	häufig	Lungenödem, Pneumonie Bronchiolitis oblit.	ev. Fibrose	29%
Ammoniak	x		x		häufig	Irritation, Lungenödem Pneumonie seltener	Fibrose	
Chlorgas	x		x		häufig	Irritation, Lungenödem Pneumonie seltener		0,5%
Bromgas	x		x		selten			
Wangandioxid	x			x	gelegentlich	unspezifische Schäden Pneumonie durch Infekt.	Fibrose	
Kobalt	x			x	selten	unspezifische Schäden	Fibrose	
Beryllium	(x)	x		x	gelegentlich	Irritation, Pneumonie (6%)	keine (Karzinome)	0-12%
Phosgen	x			x	lÖ. häufig pn. selten	Lungenödem, Pneumonie Bronchiolitis oblit.	ev. Fibrose Emphysem	1-4%
Formalin	x		x		1 Fall	meist asthmatische Beschwerden, sehr selten Hypersensiti- vitätspneumonie		
Isocyanate	(x)	x	x		6 Fälle			
Phthalsäure AH	(x)	x	x		2 Fälle			
Haarspray		(x)		x	bis 1962 15 Fälle	kaum Beschwerden, als eigene Krankheit umstritten		
Kohlenwasser- stoff-Verbind.	Aspiration			x	minif (Kinder)	Lungenödem, Pneumonie (40-70%)	Einengung der Lungenfunktion	6,5%
Mineralöle	Aspiration			x	bis 1963 400 Fälle	Atemnot, Pneumonie	keine	
Paracetamol	Resorption (5%)			x	1964 - 1967	Alveolitis	(akute) Fibrose	53-50%

chem.-irr.	allerg.	an.	AK	o.L.	Häufigkeit	Respiratorische Symptomatik	
						akut	chronisch
Schwefeltrioxid	x			x	Umwelttoxik, sehr häufig	Lungenödem, Broncholithis oblit.	obstruktive AVE Fibrose, Emphysem
Ammoniak	x			x	häufig	Irritation, Lungenödem Pneumonie seltener	obstruktive AVE Fibrose
Ammoniumpentoxid	x			x	bis 1959 175 Fälle	Krusten, Verschleimung	keine
Ammoniumoxid	x				gelegentlich	Bronchitis, Pneumonie	Fibrose, Emphysem
Luft-Verbindg.	x	?		x	häufig	Irritation	chron. Bronchitis, Asthma
Chrom-Verbindg.	x	x	IgE	x	gelegentlich	Irritation	chron. Bronchitis, Emphysem
Serulfate	x	x	x		1966 - 1979 3 Fälle	Rhinitis, Bronchitis, Asthma	
Latex-Salze		x	IgE		24 Fälle bis 1979, sicherlich mehr	Rhinitis, Konjunktivitis Asthma	(SI: 90%)
Isocel-Verbindg.		x			2 Fälle	Asthma	
Socyanate	x	x	IgE IgG	x	häufig	Irritation, Nekrosen, Bronchiolitis oblit.	av. Wanderung der Lungenfunktion, chron. Asthma
Formalin	x	x	x AK	x	häufig	Irritation, Asthma	(SI: 12,5%)
Bisvinylchlorid	x	?			häufig	Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma, 500°C: Lungenödem	Pneumocooniose
Essigsäure AH	x	x	IgE IgG	x	1976 - 1978 27 Fälle	Rhinitis, Konjunktivitis Asthma	
Amine		x	x		selten	Rhinitis, Asthma	(Sensibilisierung selten)
Antimare		x			selten	Rhinitis, Asthma	
Perazin		x			3 Fälle	Rhinitis, Asthma	
Hydrochlorid		x			1 Fall	Asthma	

*₁ (SI: 50%)

ph = pharmakolog. Wirkung
o.L. = obere Luftwege
AK = Antikörper
AVE = Atemwegserkrankung
SI = Sensibilisierungsindex

4. Diskussion

Häufigkeit von Pneumonie und obstruktiven Atemwegserkrankungen

Inhalation chemischer Noxen führt wesentlich häufiger zu obstruktiven Bronchialerkrankungen als zu Pneumonie. So finden sich in der Literatur eine überschaubare Zahl von Fällen, in denen sich eine chemische Pneumonie entwickelte. Bis 1960 wurde über ca. 90 Fälle einer Cadmiumoxid-, bis 1980 über ca. 65 Fälle einer Quecksilberpneumonie berichtet. Andere Noxen sind seltener wie z.B. Zinkchlorid, andere häufiger wie Nickelcarbonyl oder Nitrosegase. Detailliertes Zahlenmaterial über die Pneumoniehäufigkeit gibt es nicht, da gerade bei den Reizgasen fließende Übergänge von Lungenödem zu Bronchopneumonie oder Bronchiolitis obliterans stattfinden.

Bei den obstruktiven Atemwegserkrankungen liegt der Schwerpunkt der Publikationen auf gezielten Einzeluntersuchungen mittels Lungenfunktionstestungen und auf epidemiologischen Studien an Fabrikarbeitern. Letztere geben Auskunft darüber, wie oft asthmatische Beschwerden beim Umgang mit bestimmten Chemikalien auftreten und umfassen eine große Anzahl von Personen.

Thiess und Ferrara (1970) (335) registrierten in einem Zeitraum von 14 Jahren (1955 bis 1968) 919 Reizgasvergiftungen in den BASF-Werken, bei einer durchschnittlichen Belegschaft von 43 000 Mitarbeitern. Ihr Zahlen-

material gibt einen Anhalt über die Häufigkeit einzelner Noxen (siehe Tabelle). Die Wirkung der einzelnen Chemikalien auf den Organismus ist chemisch-irritativer, allergischer oder pharmakologischer Natur, doch können diese Mechanismen auch gemeinsam vorliegen.

Reizgas	Anzahl	rel. Häufigkeit
Phosgen	186	20,2
Chlor	179	
Chlorwasserstoff	19	21,5
Nitrosegase	148	16,1
Äthylenimin	99	10,8
Ammoniak	58	6,3
Nickelcarbonyl	46	5,0
Schwefeldioxid	15	1,6
Brom	12	1,3
Zinkchlorid	7	0,8
Isoocyanate	4	0,4
Phthalsäure AH	4	0,4
Vanadumpentoxid	1	0,1

Chemisch-irritative Schädigung

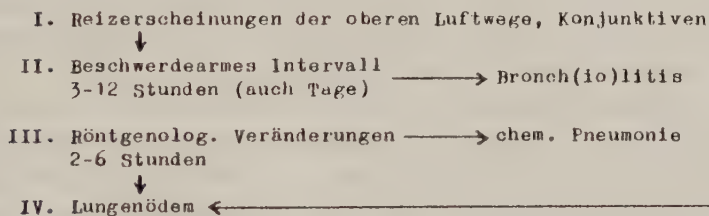
Die chemisch-irritative Schädigungsmöglichkeit der inhalativ aufgenommenen Stoffe ist abhängig von ihrer Wasser- oder Lipidlöslichkeit. Leicht wasserlösliche Reizgase wie Chlorwasserstoff, Schwefeldioxid, Ammoniak oder Formaldehyd wirken vornehmlich auf die oberen Atemwege. Chlor- und Bromgas sowie Isocyanate dringen bis in die mittleren und tiefen Atemwege vor, wo erstere mit dem vorhandenen Wasser Säuren bilden. Diese irritieren die Schleimhäute (335).

Phosgen, Nitrosegase, Nickelcarbonyl, Cadmiumoxid und Quecksilberverbindungen gelangen aufgrund ihrer Lipidlöslichkeit bis in die Lungenalveolen. Dort kommt es zur Oberflächenätzung mit Kapillarschädigung und Exsudation in den Alveolarraum sowie zu einer nachfolgenden Tiefenwirkung in den Zellstrukturen. Nukleinsäuren und Enzyme werden azetyliert. Die Denaturierung der Enzyme blockiert wichtige Zellstoffwechselvorgänge, woraus ein Zusammenbruch der Membranfunktion resultiert mit weiterem Flüssigkeitsaustritt, Lungenödem und interstitieller, aseptischer Entzündung (352). Die klinischen Symptome setzen bei den lipidlöslichen Substanzen immer mit einer von Konzentration und Dauer der Einwirkung abhängigen Latenzzeit ein. Bei Nickelcarbonyl ist diese besonders lang und kann bis zu 2 Tagen dauern.

Toxizität	I	II	III
Wasserlöslichkeit	++	+	0
Hauptangriffsort	obere Atemwege	tiefere Atemwege	Lunge
Wirklatenz	0 (+)	+	++
Prototyp	Chlorwasserstoff	Chlorgas	Phosgen
weitere Substanzen	Schwefeldioxid Ammoniak Fluorwasserstoff Formaldehyd	Bromgas Isocyanate	Nitrosegase Ozon Nickelcarbonyl Äthylenimin

(Tabelle nach Fruhmann und Jahn (252))

Cadmiumoxid, Quecksilber, Nickelcarbonyl und Zinkchlorid werden aus dem Lungengewebe resorbiert, in Leber, Niere und ZNS gespeichert und im Laufe der Zeit mit dem Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit für Cadmium ist mit 20 Jahren sehr lang; Quecksilber wird innerhalb von Monaten, Nickelcarbonyl in Tagen eliminiert. Die lipidlöslichen Reizgase Phosgen, Schwefeldioxid und Nickelcarbonyl, aber auch Ammoniak und die Halogene verursachen in erster Linie ein Lungenödem, welches das klinische Bild anfangs beherrscht und bei schweren Intoxikationen innerhalb von 48 Stunden zum Exitus führt. Seltener als das Lungenödem tritt eine chemische Pneumonie auf, die sich innerhalb von 2 bis 6 Stunden entwickelt und meist in 1 bis 2 Tagen ihren Höhepunkt erreicht. Sie bestimmt nach Abklingen des Lungenödems den Krankheitsverlauf. Röntgenologisch findet man multiple, lateral angeordnete weiche Fleckschatten, die aseptischen, bronchopneumonischen Herden entsprechen (352).



(Tabelle nach Fruhmann und Jahn (352)) Reizgasintoxikation

Eine Phosgenpneumonie wurde in den letzten Jahrzehnten nicht in der Literatur erwähnt, doch ließen sich interstitielle Entzündungen tierexperimentell erzeugen (138,139,145). Nitrosegase verursachen ebenfalls primär ein Lungenödem, doch liegen auch zahlreiche Publikationen über Pneumonien und Bronchiolitis obliterans vor (64,67,69,71,72,79,81). Bei Chlorgasintoxikation kommt es nur in 1% der Fälle zu interstitieller Entzündung (104), bei Beryllium in 6% (151) und bei den Kohlenwasserstoff-Verbindungen sogar in 40-70% (161,168) der Vergiftungen. Ca. 12% der Patienten mit vorwiegend respiratorischer Symptomatik nach Quecksilberintoxikation entwickeln eine chemische Pneumonie. Diese hat eine Letalität von

14%. Eine höhere Letalitätsrate weisen Nitrosegase (29%) (67) und Paraquat (35-50%) (191) auf. Angaben über die Letalitätsdosis liegen nur für Cadmiumoxid vor. Sie beträgt 2500 mg mal min pro m³ (2,3,4).

Dauerschäden

Nach Einwirkung chemisch-irritativer Substanzen können Dauerschäden bestehen bleiben. Dagegen kommt es bei den sensibilisierenden Stoffen meist zu einer vollständigen Restitution ad integrum, wenn Antigenkarenz eingehalten wird.

Über Spätschäden nach akuter Intoxikation im Sinne von fibrotischen Lungenprozessen und obstruktiven Atemwegeveränderungen wurde bei Cadmium (22), Zinkchlorid (58), Kobalt (119), Kohlenwasserstoffen (165), Paraquat, Schwefeldioxid (91,196,206,207,211), Ammoniak (87,90,98), Chrom (230) und Isocyanaten (259,289,291) berichtet. Nicht endgültig nachgewiesen sind Dauerschäden bei Quecksilber (31,39), Nitrosegasen (59,67,72,74,79) und Phosgen (142).

Von den Spätschäden nach akuter Intoxikation sind die Läsionen abzugrenzen, die durch langfristige Einwirkung minimaler Dosen hervorgerufen werden. Bei Cadmium kommt es zu leichter Lungenfibrose und Lungenemphysem (15,20). Chronische Lungenschäden durch geringe Konzentrationen sind bei den Nitrosegasen (61,62,89) und den Isocyanaten (286,287,291, 298,299) umstritten. Die subletale Phosgenvergiftung kann als ein Modell für die tierexperimentelle Erzeugung eines Lungenemphysems angesehen werden (136,147). Das Auftreten von chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen nach langfristiger Schwefeldioxidexposition wird vor allem im Rahmen des Umweltschutzes diskutiert und scheint experimentell gesichert (195,202, 203,208). Langzeitiger Kontakt mit Chromsäure führt zu chronischer Bronchitis und Asthma (235).

Bisher wurde angenommen, daß Mangandioxid Ursache einer chemischen Pneumonie sein kann, da es in Pyrolusitminen gehäuft zum Auftreten von Lungenentzündungen kam. Tierversuche (110,111,115) zeigten aber, daß Mangandioxidstäube eine benigne Pneumoconiose und Fibrose hervorrufen und es erst durch Superinfektion zu Entzündungen in den

unspezifisch geschädigten Lungen kommt. Eine vergleichbare Pathogenese haben Kobalt-pneumonien, da Kobalt primär zu diffuser interstitieller Lungenfibrose führt (119).

Aspiration und Resorption

Abzugrenzen von den inhalativ aufgenommenen Noxen sind die Stoffe, die durch Aspiration oder Resorption ihre Wirkung entfalten. Reine Kohlenwasserstoffverbindungen, wie sie in Petroleum oder Möbelpolitur enthalten sind, und mineralöhlhaltige Nasentropfen und -sprays gelangen durch Aspiration in die Lungen.

Es wird auch eine Resorption der Kohlenwasserstoffe aus dem Magen diskutiert (170), doch vertritt die überwiegende Anzahl der Autoren (159, 161, 167, 168, 169, 171) die Ansicht, daß die toxische Wirkung durch Aspiration entsteht. Schneller Beginn der pneumonischen Symptomatik mit sofort nachweisbaren pathologischen Lungenveränderungen und ungleichmäßige Lungendefekte sowie tierexperimentell nachgewiesene enterale Resorptionsrate unterstützen diese Theorie (161). Das histologische Lungenbild ist ähnlich wie bei einer Cadmium-pneumonie. Kohlenwasserstoffvergiftungen kommen gehäuft bei Kleinkindern vor, z.B. durch Trinken von Möbelpolitur. Künstliches Erbrechen zur Entfernung des Gifts darf nicht ausgelöst werden, da es die Aspiration verstärken würde.

Im Gegensatz zu den flüchtigen, reaktionsfreudigen Kohlenwasserstoffen dauert es nach Mineralölaspiration, die meist kontinuierlich in kleineren Dosen erfolgt (Nasentropfen), monatelang, bis sich eine relativ symptomarme Pneumonie entwickelt. Da ca. 50% der Fälle subjektiv ohne Beschwerden verlaufen (180), ist die Dunkelziffer der Erkrankungen groß. Diagnostische Hilfsmittel sind Thoraxröntgenaufnahmen und die Dünnschichtchromatographie der Sputumlipide.

Paraquat entfaltet seine Wirkung durch enterale Resorption, obwohl die Resorptionsrate nur 5% beträgt. Der charakteristische dreiphasige Krankheitsverlauf führt nach 5 bis 10 Tagen zu einer akut auftretenden Lungenfibrose, ausgehend von einer toxischen Alveolitis, mit einer Letalitätsrate von 33 bis 50% (191).

Hypersensitivitätspneumonie

Sensibilisierende Substanzen sind häufiger Ursache von obstruktiven Atemwegserkrankungen als von pneumonischen Prozessen.

In der Literatur finden sich Publikationen über Hypersensitivitätspneumonien nach inhalativer Aufnahme von Berylliumverbindungen, Isocyanaten, Phthalsäureanhydrid und Haarspray. Wie bei Isocyanaten, Phthalsäureanhydriden, Foramin und Chromaten liegen auch bei Beryllium chemisch-irritative und allergische Wirkung nebeneinander vor. Dies macht im Einzelfall die Zuordnung zu einem bestimmten pathogenetischen Geschehen schwierig.

Berylliumverbindungen irritieren das retikuloendotheliale System (RES) und hemmen kompetitiv die alkalische Phosphatase. Doch zeigen Studien von Nishimura (131), daß die Beryllium-Pneumonie durch immunologische Reaktionsmechanismen ausgelöst wird. Geringe Berylliumkonzentrationen (40 bis 60 g/m^3) können in 2 Wochen bis 6 Monaten eine Hypersensitivitätspneumonie induzieren. Positive Epicutantestungen mit Berylliumverbindungen sowie verschiedene Tierexperimente (121, 129, 131) stützen die Theorie der Sensibilisierung durch Berylliumionen. Diese reagieren als Haptene und bilden mit körpereigenen Proteinen einen Antigenkomplex, der eine immunologische Reaktion vom Typ IV auslöst. Allerdings konnten bisher keine Antikörper nachgewiesen werden. Auch direkt irritative Reaktionen scheinen eine Rolle zu spielen, da die Berylliumkonzentrationen im Lungengewebe bei akut nach Intoxikation verstorbenen Patienten stark erhöht waren (bis 180 $\text{mg}/100 \text{ gm}$) (126).

Isocyanate und Trimellitsäureanhydride sind in wenigen Einzelfällen Ursache einer Hypersensitivitätspneumonie. 6 mal wurde in der Literatur eine Isocyanatpneumonie, 2 mal eine Phthalsäureanhydridpneumonie diagnostiziert. Zeiss et al (300) konnten bei einem Patienten spezifisch gegen MDI gerichtete IgE- und IgG-Antikörper nachweisen. Über eine fragliche Formalinpneumonie wurde von Porter (309) berichtet. Da trotz weitverbreiteter Verwendung von Formaldehyd bisher nur in diesem einen Fall eine Pneumonie auftrat, muß die Existenz von Formalinpneumonien als unsicher angesehen werden.

Zu der ersten Gruppe gehören die Atembeschwerden, die nach Inhalation von Reizgasen wie Schwefeldioxid, Ammoniak, Fluorverbindungen und Isocyanaten auftreten. Meist handelt es sich um Intoxikationen im Rahmen von Unfällen. Finzel (230) beschreibt einen charakteristischen Krankheitsverlauf bei einem Arbeiter, der kurzzeitig hohen Chromatkonzentrationen ausgesetzt war. Im Anschluß an den Unfall entwickelte sich ein ausgeprägtes Asthma bronchiale durch Schleimhautschädigung, das einen chronisch-rezidivierenden Verlauf nahm und nach Jahren zu Lungenemphysem und Exitus führte. Die Atembeschwerden nach Vanadiumpentoxidinhalation beruhen auf einer Verschleimung des Rachenrings und hinterlassen keine Dauerschäden (216).

Von den jährlich zwischen 1965 bis 1970 angezeigten ca. 450 Verdachtsfällen auf berufsbedingtes Asthma bronchiale war der überwiegende Teil auf allergische Prozesse zurückzuführen (354).

Durch charakteristische Angaben zu Beschwerde- und Arbeitsplatzvorgeschichte, besonders beim Vorliegen der Trias Fließschnupfen, Niesalven und anfallsartige Atembeschwerden, die durch Allergeninhalation reproduzierbar sind, ist der Verdacht auf allergische Bronchialobstruktion begründet. In der Diagnose nimmt der arbeitsplatzbezogene Inhalationstest und der Nachweis von spezifischen Antikörpern eine wichtige Rolle ein.

Pathogenetisch sind zwei immunologische Reaktionsformen, die nicht selten als Mischtyp vorliegen, für das allergische Geschehen verantwortlich:

- 1) Anaphylaxie oder Reagintyp, IgE vermittelt (Typ I): Asthma bronchiale als sofortige Reaktionsfolge 10 bis 20 Minuten nach Inhalation des spezifischen Allergens (extrinsic atopic immediate asthmatic reaction)
- 2) Serumkrankheits- oder Arthustyp, IgG (auch IgM, IgA) vermittelt (Typ III): Asthma bronchiale als verzögerte Reaktionsfolge 4 bis 8 Stunden nach Inhalation des spezifischen Allergens (extrinsic non-atopic late asthmatic reaction)

Spezifische Antikörper konnten bisher nur in wenigen Fällen obstruktiver Bronchialerkrankungen gefunden werden. Bei Chrom, Platin und Formalin handelt es sich jeweils um eine Publikation über den Nachweis von IgE-AK (231,248,308). In 2 Fällen - Chrom und Platin - konnte erfolgreich hyposensibilisiert werden. Da bei den Isocyanaten inzwischen fünf Autorengruppen (261,266,271,278,296,300) über das Vorkommen von spezifisch gegen Isocyanate gerichteten Antikörpern berichtet haben, kann ihre Existenz als gesichert betrachtet werden. Bei den Phthalsäureanhydriden liegen 2 Veröffentlichungen über IgE- und IgG-AK vor (333,336).

Die in der Aluminiumindustrie freigesetzten Fluorverbindungen, z.B. organische Teere, sind nach Ansicht norwegischer Autoren (222,224,228) Reizstoffe. Die Theorie einer Sensibilisierung stützt sich auf die klinische Beobachtung von Blut- und Sputumeosinophilie, positive Epicutantestungen und den Krankheitsverlauf. Befunde über Inhalationstestungen oder den Nachweis von spezifischen Antikörpern gibt es bisher nicht, so daß die Pathogenese weiterhin unklar bleibt.

Chromate sind potente Allergene (116,117,120), die primär Kontaktdermatitis verursachen. Asthmatische Reaktionen können sowohl allergischer (233) als auch toxischer (230) Natur sein.

Auch Persulfatasthma hat eine uneinheitliche Pathogenese. Immunologische Reaktionsmechanismen vom Typ I und IV nehmen Pepys et al (244) und Meisl (242) an, da Inhalationsteste positiv verliefen. Baur et al (236) gehen von einem primär irritativ-toxischen Effekt der Persulfate aus. Außerdem diskutieren sie eine direkt histaminliberierende Wirkung und Beeinflussung der Prostaglandin-Konzentration durch Persulfatreaktionen.

Platinsalze haben einen hohen Sensibilisierungsindex von 60% (255). Sie sind rein allergisch wirkende Substanzen, was durch den Nachweis von IgE-AK, positive Inhalationsteste und den klinischen Verlauf gesichert scheint.

Asthmatische Reaktionen auf Nickelverbindungen kommen selten vor, und sind ebenfalls allergischer Genese.

Die Literatur über Isocyanate ist umfangreich. Neben den bereits

diskutierten toxischen Reizwirkungen liegen auch immunologische und pharmakologische Wirkungen vor. In-vitro Untersuchungen mit menschlichen Leukozyten (265,270,297) zeigten, daß Isocyanate durch Hemmung der intrazellulären cAMP-Synthese indirekt konstriktorische Einflüsse auf die glatte Bronchialmuskulatur ausüben. Der Nachweis von spezifisch gegen Isocyanate gerichteten IgE- und IgG-Antikörpern ist mehrmals in der Literatur beschrieben worden (261,266,271,278,296,300), außerdem verliefen Inhalationstestungen positiv (266,285). Der Sensibilisierungsindex ist allerdings mit ca. 5% gering (260,284).

Bei Formalin beträgt der Sensibilisierungsindex 12,5% (313). Wie bei den Isocyanaten liegen toxische, immunologische und pharmakologische Reaktionsformen nebeneinander vor. Inhalationsteste verliefen positiv (235,304,305), in einer Untersuchung scheinen Antikörper nachgewiesen worden zu sein (308) und histaminliberierende Wirkung wurde tierexperimentell bestätigt (307).

Auch Phthalsäure- und Trimellitsäureanhydride sind in Abhängigkeit von der Konzentration toxisch oder sensibilisierend. Die von 1976 bis 1979 beschriebenen 27 Fälle von obstruktiven Atemwegserkrankungen nach Phthalsäureanhydrid-Kontakt sind aufgrund der geringen Konzentrationen, die einwirkten, wahrscheinlich allergischer Genese. Inhalationstests führten zu Sofort- und/oder Spätbronchokonstriktion (327,330,333,334,336). IgE- und IgG-AK wurden zweimal nachgewiesen (333,336). Pharmakologische Reaktionsmechanismen analog denen der Isocyanate werden diskutiert.

Die Existenz von Polyvinylchlorid-Asthma wurde durch epidemiologische Studien an exponierten Personen gesichert (317,319,321,323, 325,326), aber der Pathomechanismus der in der Literatur auch als "Meat wrapper's asthma" bezeichneten Erkrankung ist derzeit noch nicht geklärt. Da erhitzte PVC-Dämpfe Phthalate, Toluene, Benzene, hydrochlorige Säure, Kohlenwasserstoffe, CO_2 und CO enthalten (315), sind verschiedene Reaktionen denkbar. Auf 600°C erhitzte PVC-Dämpfe wirken toxisch. Es entsteht Phosgen und hydrochlorige Säure, welche Lungenödem und intralveoläre Hämorrhagien erzeugen (318). Andere

Autoren (314,315,322) sind der Ansicht, daß die Phthalate oder die Dämpfe der erhitzten Preisetiketten, die ebenfalls Phthalsäure enthalten, allergische Prozesse auslösen. Langfristige Einwirkung von PVC-Staub erzeugt Pneumoconiosen (316).

Äthylendiamin, Naturharze und Piperazin werden zusammen mit Phthalsäureanhydrid bei der Herstellung von Kunstharzen verwendet. Die verschiedenen Amine sowie die Naturharze, Piperazin und Amprolium Hydrochlorid wirken wahrscheinlich allergisierend. Bisher wurden zwar keine spezifischen Antikörper gefunden, doch bei allen Substanzen konnte mit inhalativen Provokationstests Bronchokonstriktion vom Sofort- und /oder Spättyp ausgelöst werden. Eine direkt histaminliberierende Wirkung wurde bei Äthylendiamin am Menschen nachgewiesen (338). Alle vier Substanzgruppen verursachen relativ selten Beschwerden; daher finden sich nur wenige Berichte in der Literatur.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird anhand der in den letzten dreißig Jahren veröffentlichten Literatur ein Überblick über chemische Substanzen vermittelt, von denen berichtet wird, daß sie inhalativ eine Pneumonie oder eine obstruktive Bronchialerkrankung auslösen können. Obstruktive Bronchialerkrankungen kommen häufiger vor. Chemische Pneumonien werden überwiegend durch chemisch-irritative Einflüsse ausgelöst. Cadmiumoxid, Quecksilberverbindungen, Nickelcarbonyl, Zinkchlorid, Nitrosegase, Ammoniak, Halogene und Phosgen sind die häufigsten Substanzen. Primär kommt es meist zu einem Lungenödem, das nach 2 bis 6 Stunden in eine chemische, aseptische Pneumonie übergehen kann, die den weiteren Krankheitsverlauf bestimmt.

Bei Cadmiumoxid, Zinkchlorid, Kobalt, Kohlenwasserstoffen, Paraquat, Schwefeldioxid, Ammoniak, Chromaten und Isocyanaten können Dauerschäden im Sinne von Fibrosen, Emphysem und chronisch-obstruktiver Bronchitis entstehen. Bei Phosgen, Nitrosegasen und Quecksilber sind Spätschäden umstritten.

Mangandioxid und Kobalt verursachen unspezifische Lungenschäden, die den Boden für Superinfektionen bilden können.

Bei Kohlenwasserstoffverbindungen und Mineralölen ist Aspiration der Auslöser für pneumonische Prozesse; bei Paraquat entsteht eine akute Fibrose durch Resorption.

Ursache von Hypersensitivitätspneumonien können Berylliumverbindungen, Isocyanate oder Phthalsäureanhydride sein. All diese Pneumonieformen kommen selten vor. Eine eigenständige Erkrankung durch intensive Haarsprayinhalation im Sinne einer "Haarspraylunge" scheint nicht zu existieren.

Obstruktive Atemwegserkrankungen können durch akut-toxische Einflüsse von Schwefeldioxid, Ammoniak, Fluorverbindungen, Chromaten und Isocyanaten entstehen. Reversible oder auch morphologisch erkennbare destruktive Schleimhautveränderungen sind die Folge. Die chronische Einwirkung von Schwefeldioxid, Cadmiumoxid, Nitrosegasen und Isocyanaten führt zu obstruktiven Atembeschwerden.

Häufiger sind immunologische Reaktionsmechanismen, wie sie für Chromate, Persulfate, Platinsalze, Nickelverbindungen, Isocyanate, Formalin, Phthalsäureanhydride, Polyvinylchloride, Amine, Naturharze, Piperazin und Amprolium Hydrochlorid angenommen werden. Ein Antikörpernachweis, meist IgE-Reagine, seltener IgG-Ak, gelang bei Chromaten, Platinsalzen, Isocyanaten, Formalin und Phthalsäureanhydrid. Der Sensibilisierungsindex ist bei Platinsalzen mit 60% am höchsten; für Formalin wird er mit 12,5%, für Isocyanate mit 5% angegeben.

Pharmakologische Reaktionsmechanismen durch Beeinflussung der cAMP-Konzentration wird bei Persulfaten, Isocyanaten, Phthalsäureanhydriden, Formalin und Aminen diskutiert. Wahrscheinlich liegen häufig chemisch-irritative, allergische und pharmakologische Reaktionsmechanismen nebeneinander vor.

6. Literaturverzeichnis

3.1.1.1. Cadmium

- 1) Axelsson, B., Piscator, M. - Renal damage after prolonged exposure to cadmium
Arch.Environ.Health 12 (1966), 360
- 2) Barrett, H.M., Card, R.Y. - Studies on the toxicology of inhaled cadmium, II - the acute lethal dose of cadmium oxide for man
J.Indust.Hyg. 29 (1947), 288
- 3) Barrett, H.M., Irwin, D.A., Semmons, E. - Studies on the toxicology of inhaled cadmium, I - the acute toxicity of cadmium oxide by inhalation
J.Indust.Hyg. 29 (1947), 279
- 4) Beton, D.C., Andrews, G.S., Davies, H.J., Howells, L., Smith, G.F. - Acute cadmium fume poisoning
Br.J.Ind.Med. 23 (1966), 293
- 5) Blainey, J.D., Adams, R.G., Brewer, D.B., Harvey, T.C. - Cadmium - induced osteomalacia
Br.J.Ind.Med 37 (1980), 278
- 6) Bus, J.S., Vinegar, A., Brooks, S.M. - Biochemical and physiologic changes in lungs of rats exposed to a cadmium chloride aerosol
Am.Rev.Respir.Dis 118 (1978), 573
- 7) Dervan, P.A., Hayes, J.A. - Peribronchiolar fibrosis following acute experimental lung damage by cadmium aerosol
J.Pathol. 128 (1979), 143
- 8) Editorial - Cadmium and the lung
Lancet 2 (1973), 1134
- 9) Flick, D.F., Kraybill, H.F., Dimitroff, J.M. - Toxic effects of cadmium: a review
Environ.Res. 4 (1971), 71
- 10) Friedberg, L., Piscator, M., Nordberg, G., Kjellström, T. - Cadmium in the environment
CRC Press, Cleveland, Ohio (1974)
- 11) Hirst, R.N., Perry, H.M., Cruz, M.G., Pierce, L.A. - Elevated cadmium concentration in emphysematous lungs
Am.Rev.Respir.Dis. 108 (1973), 30
- 12) Kubota, J., Lazar, V.A., Losse, F. - Copper, zinc, cadmium and lead in human blood from 19 locations in the United States
Arch.Environ.Health 16 (1968), 786
- 13) Kendry, G., Roe, F.J.C. - Cadmium toxicology
Lancet 1 (1969), 1206

- 14) Lehnert, G. - Chronische Schwermetallvergiftungen
Internist 17 (1976), 411
- 15) Meerkin, M. - Chronic cadmium poisoning
Med.J.Aust. 25 (1976), 23
- 16) Palmer, K.C., Snider, G.L., Hayes, J.A. - Cellular proliferation
in the lung by cadmium aerosol
Am.Rev.Respir.Dis. 112 (1975), 173
- 17) Patwardhan, J.R., Finckh, E.S. - Fatal cadmium fume pneumonitis
Med.J.Aust. 25 (1976), 962
- 18) Piscator, M. - Health hazards from inhalation of metal fumes
Environ.Res. 11 (1976), 268
- 19) Smith, J.P., Smith, J.C., McCall, A.D. - Chronic poisoning from
cadmium fumes
J.Path.Bact. 80 (1960), 287
- 20) Smith, T.J., Petty, T.L., Reading, J.C., Lankshminarayan, S. -
Pulmonary effects of chronic exposure to airborne cadmium
Am.Rev.Respir.Dis. 114 (1976), 161
- 21) Spelbrink, H. - Arbeitsmedizinische Gesichtspunkte beim Schweißen
von mit Korrosionsschutzanstrichen vorbehandelten Metallen
Zbl.Arbeitsmed. 17 (1967), 166
- 22) Tonshend, R.H. - A case of acute cadmium pneumonitis: lung func-
tion tests during a four-year follow-up
Br.J.Ind.Med. 25 (1968), 68
- 23) Winston, R.M. - Cadmium fume poisoning
Br.med.J. 2 (1971), 401

3.1.1.2. Quecksilber

- 24) Becker, CG., Becker, E.L., Maher, J.F. - Nephrotic syndrome
after contact with mercury. A report of five cases, three
after the use of ammoniated mercury ointment
Arch.Intern.Med. 110 (1962), 178
- 25) Brown, P.R., Edwards, J.O. - Reaction of disulfides with mer-
cury ions
Biochemistry 8 (1969), 1200
- 26) Campbell, J.S. - Acute mercury poisoning by inhalation of
metallic vapour in an infant
Canad.M.A.J. 58 (1948), 72
- 27) Clarkson, T.W. - The pharmacology of mercury compounds
Annu.Rev.Pharmacol. 12 (1972), 375
- 28) Felton, J.S., Kahn, E., Salick, B., Van Natta, F.C., Whitehouse,
W. - Heavy metal poisoning: mercury and lead
Ann.Intern.Med. 76 (1972), 779

- 29) Fraser, A.M., Melville, K.J., Stehle, R.L. - Mercury-laden air: the toxic concentration, the proportion absorbed, and the urinary excretion
J.Indust.Hyg. 16 (1934), 77
- 30) Haddad, J.K., Stenberg, E. - Bronchitis due to acute mercury inhalation
Am.Rev.Respir.Dis. 88 (1963), 543
- 31) Hallee, T.J. - Diffuse lung disease caused by inhalation of mercury vapor
Am.Rev.Respir.Dis. 99 (1969), 430
- 32) Jacobs, M.B., Ladd, A.C., Goldwater, L.J. - Absorption and excretion of mercury in man
Arch.Environ.Health 9 (1964), 454
- 33) Jaeger, A., Tempe, J.D., Leroy, M., Porte, A., Mantz, J.M. - Acute accidental mercury vapor intoxication
Intensive.Care.Med. 5 (1980), 205
- 34) Kazantzis, G. - Mercury and the kidney
Trans.Soc.Occup.Med. 20 (1970), 54
- 35) King, G.W. - Acute pneumonitis due to accidental exposure to mercury vapor
Arizona.Med. 11 (1954), 335
- 36) Lorenz, K. - Über eine ungewöhnliche Ursache akuter Quecksilberdampfvergiftungen
Deutsch.Gesundh. 12 (1957), 959
- 37) Matthes, F.T., Kirschner, R., Yow, M.D., Brennan, J.C. - Acute poisoning associated with inhalation of mercury vapor
Pediatrics 22 (1958), 675
- 38) Natelson, E.A., Blumenthal, B.J., Fred, H.L. - Acute mercury vapor poisoning in the home
Chest 59 (1971), 677
- 39) Seaton, A., Bishop, C.M. - Acute mercury pneumonitis
Br.J.ind.Med. 35 (1978), 258
- 40) Study Group of Minamata Disease - Minamata Disease
Kumamoto University, Kumamoto, Japan 1968

3.1.1.3. Nickelcarbonyl

- 41) Adalis, D., Gardner, D.E., Miller, F.J. - Cytotoxic effects of nickel on ciliated epithelium
Am.Rev.Respir.Dis. 118 (1978), 347
- 42) Armit, H.W. - Toxicology of nickel carbonyl
J.Hyg. 7 (1907), 525
- 43) Barrett, G.P. - Annual Report of the Chief Inspector of Factories for the Year 1948. Her Majesty's Stationery Office, London, 1949, 158 pp

- 44) Hackett, R.L., Sunderman, F.W. - Acute pathological reactions to administration of nickelcarbonyl
Arch.Environ.Health 14 (1967), 604
- 45) Hackett, R.L., Sunderman, F.W. - Pulmonary alveolar reaction to nickelcarbonyl
Arch.Environ.Health 16 (1968), 349
- 46) Jones, C.C.J. - Nickel carbonyl poisoning
Arch.Environ.Health 26 (1973), 245
- 47) Kincaid, J.F., Stanley, E.L., Beckworth, C.H., Sunderman, F.W. - Nickel poisoning III
Am.J.Clin.Pathol. 26 (1956), 107
- 48) Ludewigs, H.-J., Thiess, A.M. - Arbeitsmedizinische Erkenntnisse bei der Nickelcarbonylvergiftung
Zbl.Arbeitsmed. 20 (1970), 329
- 49) Sunderman, F.W., Kincaid, J.F. - Nickel poisoning II. Studies on patients suffering from acute exposure to vapors of nickel carbonyl
J.A.M.A. 155 (1954), 889
- 50) Sunderman, F.W., Range, C.L., Sunderman, F.W., Jr., Donnelly, A.J., Lucyszyn, G.W. - Nickel poisoning XII. Metabolic and Pathological changes in acute pneumonitis from nickel carbonyl
Am.J.Clin.Path. 36 (1961), 477
- 51) Sunderman, F.W., Jr. - Nickel carcinogenesis
Dis.Chest 54 (1968), 527
- 52) Thiess, A.M., Oettel, H., Uhl, C. - Beitrag zur Problematik berufsbedingter Lungenkrebse II
Zbl.Arbeitsmed. 19 (1969), 97

3.1.1.4. Zinkchlorid

- 53) Evans, H. - Casualties following exposure to zinc chloride smoke
Lancet 2 (1945), 368
- 54) Fischer, H. - Morphologie der Zinknebelvergiftung der Lunge
Pneumonol. 150 (1974), 171
- 55) Helm, K.U., Renovanz, H.-D., Schwahl, K., Clarmann, M. - Die Zinknebelvergiftung und ihre Behandlung
wehrmed.Mschr. 15 (1971), 203
- 56) Johnson, F.A., Stonehill, R.B. - Chemical Pneumonitis from inhalation of zinc chloride
Dis.Chest 40 (1961), 619
- 57) Fare, C.M.B., Sandler, M. - Smoke-bomb pneumonitis. Description of a case
J.roy.Army.Med.Corps 100 (1954), 320

- 58) Schmahl, K. - Klinik der Zinknebelvergiftung
Pneumonol. 150 (1974), 161

3.1.1.5. Nitrose gases

- 59) Becklake M.R., Goldman, H.I., Rosman, A.R., et al -
The longterm effects of exposure to nitrous fumes
Am.Rev.Tuberc.Pulm.Dis. 76 (1957), 398
- 60) Commins, B.J., Raveney, F.J., Jasson, M.W. - Toxic gases
in tower silos
Ann.Occup.Hyg. 14 (1971), 275
- 61) Editorial - Health effects of inhalation of ambient con-
centrations of nitrogen dioxide
Am.Rev.Respir.Dis. 120 (1979), 281
- 62) Fleming, G.M., Chester, E.H., Montenegro, H.D. - Dysfunc-
tion of small airways following pulmonary injury due to
nitrogen dioxide
Chest 75 (1979), 720
- 63) Freeman, G., Jukes, L.T., Furiosi, N.J., Mussenden, R.,
Stephens, R.J., Evans, M.J. - Pathology of pulmonary di-
sease from exposure to interdependent ambient gases
(Nitrogen dioxide and ozone)
Arch.Environ.Health 29 (1974), 203
- 64) Grayson, R.R. - Silage gas poisoning: Nitrogen dioxide
pneumonia, a new disease in agricultural workers
Ann.Int.Med. 45 (1956), 393
- 65) Guidotti, T.L. - The higher oxides of nitrogen: Inhalation
toxicology
Environ.Res. 15 (1978), 443
- 66) Hayhurst, E.R., Scott, E. - Four cases of sudden death in
a silo
J.A.M.A. 63 (1914), 1570
- 67) Horvath, E.P., dePico, G.A., Barbee, R.A., Dickie, H.A. -
Nitrogen dioxide-induced pulmonary disease
J.O.M. 20 (1978), 103
- 68) Hueter, F.G., Fritzhand, M. - Oxidants and lung biochemis-
try
Arch.Int.Med. 128 (1971), 48
- 69) Lowry, T., Schumann, L.M. - 'Silo-filler's disease' - a
syndrome caused by nitrogen dioxide
J.A.M.A. 162 (1956), 153
- 70) Lowry, T., Schumann, L.M. - Silo filler's disease: newly
recognized syndrome caused by nitrogen dioxide inhalation.
with report of six cases
Univ.Minn.Med.Bull. 27 (1956), 234

- 71) Morrissey, W.L., Gould, I.A., Carrington, C.B., Gaensler, E.A. - Silo-filler's disease
Respiration 32 (1975), 81
- 72) Moskowitz, R.L., Lyons, H.A., Cottle, H.R. - Silo-filler's disease. Clinical, physiologic and pathologic study of a patient
Am.J.Med. 36 (1964), 457
- 73) Muhar, F., Raber, A. - Wirkung von Nitrosegasen auf die Lunge
Pneumonol. 150 (1974), 113
- 74) Müller, B. - Nitrogen dioxide intoxication after a mining accident
Respiration 26 (1969), 249
- 75) Patty, F.A. - Industrial hygiene and toxicology, pp. 919
Interscience Publishers, New York, 1963
- 76) Peterson, W.H., Thomas, R.W., Anderson, R.F. - Yellow gas from corn silage
Hoard's Dairyman 94 (1949), 870
- 77) Price, D.J., Roethe, H.E., Bradshaw, M.A. - Prevention of silo gas accidents
Agricultural Engineering 18 (1937), 104
- 78) Pryor, W.A. - Free radical reactions in biology: Initiation of lipid autoxidation by ozone and nitrogen dioxide
Environ.Health.Perspect. 16 (1976), 180
- 79) Ramirez-R., J., Dowell, A.R. - Silo-filler's disease: Nitrogen dioxide-induced lung injury. Long-term follow-up and review of the literature
Ann.Int.Med. 74 (1971), 569
- 80) Rossano, A.T., Jr. - A fatal case of poisoning by oxides of nitrogen
J.Indust.Hyg.Toxicol. 27 (1945), 207
- 81) Schmid, K.O. - Zur Pathologie der Spätfogen nach Inhalation nitoser Gase
Pneumonol. 150 (1974), 133
- 82) Scott, E.G., Hunt, W.B., Jr. - Silo-filler's disease
Chest 63 (1973), 701
- 83) Shy, C.M. et al - The Chattanooga school children experiment: Effects of community exposure to nitrogen dioxide: I. Methods description of pollutant exposure and results of ventilatory function testing
J.Air.Pollut.Contr.Assoc. 20 (1970), 539
- 84) Tse, R.L., Bockman, A.A. - Nitrogen dioxide toxicity. Report of four cases in firemen
J.A.M.A. 212 (1970), 1341

3.1.1.6. Ammoniak

- 85) Brill, D., Hatzfield, C., Laurent, R. - Pneumopathies professionnelles silicoe exceptee: 4. Bronchite chronique emphyseme et professions; emphyseme pulmonaire apres inhalation de vapeurs irritantes; ammoniacque en particulier
Arch.Mal.Profes.Med.Trav.Soc. 18 (1957), 320
- 86) Caplin, M. - Ammonia gas poisoning
Lancet 2 (1941), 95
- 87) Close, L.G., Catlin, F.L., Cohn, A.M. - Acute and chronic effects of ammonia burns of the respiratory tract
Arch.Otolaryngol. 106 (1980), 151
- 88) Derobert, L., Proteau, J., Caroff, J. - Etude anatomique de quatre cas d'intoxication aigue par inhalation de gaz ammoniac
Ann.Med.Legale.Criminologie,Pol.Scient.Toxicol. 44 (1964), 362
- 89) Podd, K.T., Gross, D.R. - Ammonia inhalation toxicity in cats: A study of acute and chronic respiratory dysfunction
Arch.Environ.Health 35 (1980), 6
- 90) Kass, I., Zamel, N., Dobry, C.A., Holzer, M. - Bronchiectasis following ammonia burns of the respiratory tract. A review of two cases
Chest 62 (1972), 282
- 91) Lépine, C., Soucy, R. - The bronchopneumopathy of toxic origin: Physiopathological development
Union.Med.Can. 91 (1962), 7
- 92) Levy, D.M., Divertie, M.R., Litzow, T.J., Henderson, J.W. - Ammonia burns of the face and respiratory tract
J.A.M.A. 190 (1964), 95
- 93) Montague, T.J., Macneil, A.R. - Mass Ammonia inhalation
Chest 77 (1980), 496
- 94) Osmond, A.H., Mitchell, R.G. - Ammonia attacks
Br.med.J. 3 (1968), 740
- 95) Slot, G.M.J. - Ammonia gas burns
Lancet 2 (1958), 1356
- 96) Sobonya, R. - Fatal anhydrous ammonia inhalation
Hum.Pathol. 8 (1977), 293
- 97) Staak, M., Raff, G. - Zur Klinik und Pathologie der Reizgasvergiftung
Med. Welt 30 (1979), 1457
- 98) Taplin, G.V., Chopra, S., Yanda, R.L., Elan, D. - Radionuclide lung-imaging procedures in the assessment of injury due to ammonia inhalation
Chest 69 (1976), 582
- 99) Walton, M. - Industrial ammonia gassing
Br.J.Ind.Med. 30 (1973), 70

3.1.1.7. Chlorgas

- 100) Adelson, L., Kaufman, J. - Fatal chlorine poisoning
Clin.Pathol. 56 (1971), 430
- 101) Cordasco, E.M., Stone, F.D. - Pulmonary edema of environmental origin
Chest 64 (1973), 182
- 102) Cordasco, E.M., Gregory, R., Povovici, M., Goodrich, J.L., Morgat, E.H., Mallinckok, J., Gideon, E., Vanordstrand, H.S., Mosher, W.E., Greco, F. - The health effects of halogens in air pollution
Occup.Hlth.Saf. 46 (1977), 36
- 103) Elmes, P.C., Bell, D. - The effects of chlorine gas on the lungs of rats with spontaneous pulmonary disease
J.Path.Bact. 86 (1963), 317
- 104) Koenig, H., wolff, H.R. - Lungenbefunde nach akuter Chlorgasinhalation
Z.Ärzt.Fortbild. 69 (1975), 231
- 105) Leube, G., Kreiter, H. - Akute Chlorgasvergiftung - Beobachtung an 90 Patienten
Med.Klinik 66 (1973), 354
- 106) Rupp, H., Henschler, D. - Wirkungen geringer Chlor- und Bromkonzentrationen auf den Menschen
Int.Arch.Gewerbepath.Gewerbehyg. 23 (1967), 79
- 107) Schlagbauer, M., Henschler, D. - Toxizität von Chlor und Brom bei einmaliger und wiederholter Inhalation
Int.Arch.Gewerbepath.Gewerbehyg. 23 (1967), 91

3.1.1.8. Bromgas: siehe unter 3.1.1.7.

3.1.1.9. Mangandioxid

- 108) Brezina (1921), erwähnt bei Vigaliani, E.C.
Folia.Med. 23 (1937), 457
- 109) Buttner, H.E. - Report on the eight international congress for industrial accidents and occupational disease Leipzig, 1939, pp. 1012
- 110) Davies, T.A.L. - Manganese pneumonitis
Br.J.ind.Med. 3 (1946), 111
- 111) Maigetter, R.Z., Ehrlich, R., Fenters, J.D., Gardner, D.E. - Potentiating effects of manganese dioxide on experimental respiratory infections
Environ.Res. 11 (1976), 386
- 112) Rodier, J. - Manganese poisoning in Moroccan mines
Br.J.ind.Med. 12 (1955), 21

- 113) Schuler, P., Oyanguren, H., Maturana, V., Valenzuela, A., Cruz, E., Plaza, E., Haddad, R. - Manganese poisoning: Environmental and medical study at a Chinese mine
Ind.Med. 26 (1957), 167
- 114) Ulrich, C.E., Rinehart, W., Busey, W. - Evaluation of the chronic inhalation toxicity of a manganese oxide aerosol - I. Introduction, experimental design, and aerosol generation methods
Am.Ind.Hyg.Assoc.J. 40 (1979), 238
- 115) Zaidi, S.H., Dogra, R.K.S., Shanker, R., Chandra, S.V. - Experimental infective manganese pneumoconiosis in guinea pigs
Environ.Res. 6 (1973), 287

3.1.1.10. Kobalt

- 116) Fregert, S., Rorsman, H. - Allergy to chromium, nickel and cobalt
Acta.derm.-venereol. 46 (1966), 144
- 117) Hicks, R., Hewitt, P.J., Lam, H.F. - An investigation of the experimental induction of hypersensitivity in the guinea pig by material containing chromium, nickel and cobalt from arc welding fumes
Int.Archs.Allergy.appl.Immun. 59 (1979), 265
- 118) Moschinski, G., Jurisch, A., Reinl, W. - Die Lungenveränderungen bei Sinterhartmetall-Arbeitern
Arch.Gewerbepath.Gewerbehyg. 16 (1959), 697
- 119) Reinl, W., Schnellbacher, F., Rahm, G. - Lungenfibrose und entzündliche Lungenveränderungen nach Einwirkung von Kobaltkontaktmasse
Zbl.Arbeitsmed. 29 (1979), 318
- 120) Schulz, K.H. - Berufsdermatosen - ausgewählte Kapitel
Zschr.Haut-Geschl.-Krk. 42 (1967), 499

3.1.1.11. Beryllium

- 121) Chiappino, G., Cirila, A., Vigliani, E.C. - Delayed-type hypersensitivity reactions to beryllium compounds
Arch.Path. 87 (1969), 131
- 122) De Nardi, J.M., Van Ordstrand, H.S., Carmody, M.G. - Acute dermatitis and pneumonitis in beryllium workers; a review of 406 cases in an eight year period with follow-up on recoveries
Ohio.Med.J. 45 (1949), 567
- 123) DuBois, K.P., Cochran, K.W., Mazur, M. - Inhibition of phosphatases by beryllium and antagonism of the inhibition by manganese
Science 110 (1949), 420

- 124) Editional - Beryllium poisoning
Lancet 2 (1966), 152
- 125) Fabroni, S.M. - Patologia pulmonare de polveri di berillio
Med.Lavoro 26 (1935), 297
- 126) Freiman, D.G., Hardy, H.L. - Beryllium disease. The relation of pulmonary pathology to clinical course and prognosis based on a study of 130 cases from the U.S. Beryllium Case Registry
Hum.Pathol. 1 (1970), 25
- 127) Hardy, H.L., Stoeckle, J.E. - Beryllium disease
J.Chronic.Dis. 9 (1959), 152
- 128) Hasan, F.H., Kazemi, H. - Chronic beryllium disease: A continuing epidemiologic hazard
Dis.Chest 65 (1974), 289
- 129) Marx, J.J., Burrell, R. - Delayed hypersensitivity to beryllium compounds
J.Immunol. 111 (1973), 590
- 130) McCord, C.P. - Beryllium as a sensitizing agent
Industr.Med.Surg. 20 (1951), 336
- 131) Nishimura, M. - Clinical and experimental studies on acute beryllium disease
Nagoya.J.Med.Sci. 28 (1966), 17
- 132) Policard, A. - Histological studies on the effects of beryllium oxide on animal tissues
Br.J.ind.Med. 7 (1950), 117
- 133) Reeves, A.L. - Beryllium in the environment
Clin.Toxicol. 10 (1977), 37
- 134) Van Ordstrand, H.S. - Current concepts of beryllium poisoning
Ann.Int.Med. 35 (1951), 1203

3.1.2.1. Phosgen

- 135) Chasis, H. - Phosgene: A review of the literature on the effect of exposure in man and experimental animals
Contract W 49-036-CWS A (1944) unclassified report
- 136) Clay, J.R., Rossing, R.G. - Histopathology of exposure to phosgene
Arch.Pathol.Lab.Med. 78 (1964), 544
- 137) Coman, D.R. - Studies on experimental phosgene poisoning
Am.J.Pathol. 23 (1947), 1037
- 138) Cucinell, A. - Review of the toxicity of long-term phosgene exposure
Arch.Environ.Health 28 (1974), 272
- 139) Diller, W., Bils, R.F., Kimmerle, G., Huth, F. - Die Frühphase der Phosgenvergiftung im lichtmikroskopischen, elektronenmikroskopischen, röntgenologischen und klinischen Bild
Virchows.Arch.Abt.A.Path.Annat. 348 (1969), 230

- 140) Diller, W.F. - Klinik und Pathologie der Phosgenvergiftung
Pneumonol. 150 (1974), 139
- 141) Diller, W.F. - Medical phosgene problems and their possible
solution
J.O.M. 20 (1978), 189
- 142) Diller, W.F., Schnellbücher, E., Tütschfeld, E. - Pulmonale
Spätfolgen nach Phosgenvergiftung bzw. inhalationstoxischem
Lungenödem
Zbl.Arbeitsmed.Arbeitss.Prophyl. 29 (1979), 5
- 143) English, J.M. - A case of probable phosgene poisoning
Br.med.J. 1 (1964), 38
- 144) Everett, E.D., Overholt, E.L. - Phosgene poisoning
J.A.M.A. 205 (1968), 243
- 145) Gross, P., Pinehart, W.E., Hatch, T. - Chronic pneumonitis
caused by phosgene
Arch.Environ.Health 10 (1965), 768
- 146) Hagler, C. - Über eine Massenvergiftung durch Phosgen gas
in Hamburg
Dtsch.med.Wschr. 54 (1928), 1551
- 147) Rossing, R.G. - Physiologic effects of chronic exposure to
phosgene in dogs
Am.J.Physiol. 207 (1964), 265
- 148) Seidelin, R. - The inhalation of phosgene in a fire extin-
guisher accident
Thorax 16 (1961), 91
- 149) Thiess, A.M., Goldmann, F.J. - Ist die Phosgenvergiftung
noch ein arbeitsmedizinisches Problem ?
Zbl.Arbeitsmed. 18 (1968), 132
- 150) Tobias, J.M. et al - Localization of the site of action of
a pulmonary irritant, diphosgene
Am.J.Physiol. 158 (1949), 173

3.1.2.2. Formalin: siehe unter 3.2.2.2.

3.1.2.3. Isocyanate: Siehe unter 3.2.2.1.

3.1.2.4. Trimellitsäureanhydrid: siehe unter 3.2.2.4.

3.1.2.5. Haarspray

- 151) Bergmann, M., Flance, I.J., Blumenthal, H.T. - Thesaurosis
following inhalation of hair spray: clinical and experimen-
tal study
N.Eng.J.Med. 258 (1958), 471
- 152) Bergmann, N., Flance, I.J., Cruz, P.T., Klam, N., Aronson,
F.R., Joshi, R.A., Blumenthal, H.T. - Thesaurosis due to
inhalation of hair spray. Report of twelve new cases, in-
cluding three autopsies
N.Eng.J.Med. 266 (1962), 750

- 153) Brunner, M.J., Giovacchini, R.P., Wyatt, J.P., Dunlap, F.E., Calandra, J.C. - Pulmonary disease and hair-spray polymers: A disputed relationship
J.A.M.A. 184 (1963), 851
- 154) Edelston, B.G. - Thesaurosis following inhalation of hair spray
Lancet 2 (1959), 112
- 155) Giovacchini, R.P., Becker, G.H., Brunner, M.J., Dunlap, F.E. Pulmonary disease and hair-spray polymers
J.A.M.A. 193 (1965), 118
- 156) McLaughlin, A.I.G., Bidstrup, P.I. - Effects of hair lacquer spray on lungs
Food.Cosmet.Toxic. 1 (1963), 171
- 157) Renzetti, A.D., Jr., Conrad, J., Watanabe, S., Palmer, A., Armstrong, J. - Thesaurosis - from hairspray exposure - a nondisease
Environ.Res. 22 (1980), 130
- 158) Stringer, G.C., Hunter, S.W., Bonnabeau, R.C. - Hypersensitivity pneumonitis following prolonged inhalation of hair spray
J.A.M.A. 238 (1977), 888

3.1.2.6. reine Kohlenstoffverbindungen

- 159) Baldachin, B.J., Melmed, R.N. - Clinical and therapeutic aspects of kerosene poisoning: A series of 200 cases
Br.med.J. 2 (1964), 28
- 160) Cooperative Kerosene Poisoning Study, Report of Subcommittee on Accidental Poisoning
Pediatrics 29 (1962), 648
- 161) Eade, N.R., Taussig, L.M., Marks, M.I. - Hydrocarbon pneumonitis
Pediatrics 54 (1974), 351
- 162) Gerarde, H.W. - Toxicological studies on hydrocarbons: V. Kerosene
Toxic.Appl.Pharmacol. 1 (1959), 462
- 163) Giammona, S.T. - Effects of furniture polish on pulmonary surfactant
Am.J.Dis.Child. 113 (1967), 658
- 164) Gross, P., McNerney, J.M., Babyak, M.A. - Kerosene pneumonitis: An experimental study with small doses
Am.Rev.Respir.Dis. 88 (1963), 656
- 165) Gurwitz, D., Meyer Kattan, C.H., Levison, H., Culham, J.A.G. Pulmonary function abnormalities in asymptomatic children after hydrocarbon pneumonitis
Pediatrics 62 (1978), 789

- 166) Huxtable, K.A., Rolanda, R.P., Klaus, M. - Experimental furniture polish pneumonia in rats
Pediatrics 34 (1964), 228
- 167) Lee, T.H., Seymour, W.M. - Pneumonitis caused by petrol siphoning
Lancet 2 (1979), 149
- 168) Mintz, A.A. - Furniture polish intoxication
South.Med.J. 59 (1966), 1010
- 169) Morrison, I., Sprague, P. - Kerosene pneumonia - its incidence in Perth and case history of a recent fatality
Austral.Radiol. 20 (1976), 118
- 170) Need, E.M., Limacher, M.C. - Chemical pneumonitis after the intravenous injection of hydrocarbon
Radiol. 129 (1978), 36
- 171) Ring, R., Nelson, J.D. - Hydrocarbon pneumonitis in rats
Arch.Environ.Health 13 (1966), 749

3.1.2.7. Mineralöle

- 172) Baserville, A. - Ultrastructural changes in experimental lipid pneumonia
Res.vet.Sci. 10 (1969), 4
- 173) Bayer, P.M., Dudezak, R., Fuchs, H. - Mineralölpneumonie durch paraffinhaltige Nasentropfen
Wien.klin.Wschr. 86 (1974), 438
- 174) Burhenne, E., Homma, H., Probst, A. - Die exogene Lipid-pneumonie
Med.welt 25 (1974), 237
- 175) Fox, B. - Lipid paraffin pneumonia - with chemical analyses and electronmicroscopy
Virchows.Arch.A.Path.Anat. 382 (1979), 339
- 176) Freiman, D.C., Engelberg, H., Merrit, W.H. - Oilaspiration (lipid) pneumonia in adults. A clinopathologic study of 47 cases
Arch.Int.Med. 66 (1940), 11
- 177) Heckers, H., Melcher, F.W., Dittmar, K., Knorpp, K., Nedarda, K. - Long-term course of mineral oil pneumonia
Lung 155 (1978), 101
- 178) Hutchins, G.M., Roitnott, J.K. - Atypical mycobacterial infection complicating mineral oil pneumonia
J.A.M.A. 240 (1978), 539
- 179) Ikeda, K.
Arch.Path. 23 (1937), 470
- 180) Jampolis, R.W., McDonald, J.R., Clagett, O.T. - Mineral oil granuloma of the lungs; an evaluation of methods for identification of mineraloil in tissue
Int.Abstr.Surg. 97 (1953), 105

- 181) Laughlen, G.F. - Studies on pneumonia following nasopharyngeal injections of oil
Am.J.Path. 1 (1925), 407

3.1.2.8. Paraquat

- 182) Almog, C., Tal, E. - Death from paraquat after subcutaneous injection
Br.med.J. 3 (1967), 721
- 183) Barraclough, B.M. - Paraquat poisoning
Lancet 1 (1976), 1353
- 184) Borchard, F. - Ultrastrukturelle und lichtmikroskopische Befunde bei drei protrahiert tödlich verlaufenden Paraquatvergiftungen
Pneumonol. 150 (1974), 185
- 185) Bullivant, C.M. - Accidental poisoning by paraquat: Report of two cases in man
Br.med.J. 1 (1966), 1272
- 186) Clark, D.G., McElligott, T.F., Hurst, E.W.
Br.J.ind.Med. 23 (1966), 126
- 187) Cravey, R.H. - Poisoning by paraquat
Clin.Toxicol. 14 (1979), 195
- 188) Dearden, L.C., Fairshier, R.D., McRae, D.M., Smith, W.R., Glauser, F.L., Wilson, A.F. - Pulmonary ultrastructure of the late aspects of human paraquat poisoning
Am.J.Pathol. 93 (1978), 667
- 189) Edithonal - Poisoning from paraquat
Br.med.J. 3 (1967), 690
- 190) Masterson, J.G., Roche, W.J. - Another paraquat fatality
Br.med.J. 2 (1970), 482
- 191) Schlatter, J. - Vergiftungen mit dem Unkrautvertilgungsmittel Paraquat
Schweiz.Rundschau.Med. (Praxis) 65 (1967), 837
- 192) Teare, R.D. - Poisoning by paraquat
Med.Sci.Law. 16 (1976), 9
- 193) Thurlbeck, W.M., Thurlbeck, S.M. - Pulmonary effects of paraquat poisoning
Chest 69 (1976), 2.Supplement 276

3.2.1.1. Schwefeldioxid

- 194) Archer, V.E., Gillam, J.D. - Chronic sulfur dioxide exposure in a smelter. II. Indices of chest disease
J.O.M. 20 (1978), 80
- 195) Archer, V.E., Fuller, C.D., Castle, C.H. - Sulfur dioxide exposure in a smelter. III. Acute effects and sputum cytology
J.O.M. 21 (1979), 359
- 196) Charan, N.B., Myers, C.G., Lakshminarayan, S., Spencer, T.M. - Pulmonary injuries associated with acute sulfur dioxide inhalation
Am.Rev.Respir.Dis. 119 (1979), 555
- 197) Cohen, A.A., Bromberg, S., Buechley, R.W., Heiderscheit, L.T. Shy, C.M. - Asthma and air pollution from a coal-fueled power plant
Am.J.Public.Health 62 (1972), 1181
- 198) Elster, I. - Schwefeldioxid-Vergiftung
Dtsch.med.Wschr. 98 (1973), 635
- 199) Galea, M. - Fatal sulfur dioxide inhalation
Can.Med.Assoc.J. 91 (1964), 345
- 200) Gosink, B.B., Friedman, P.J., Liebow, A.A. - Bronchiolitis obliterans. Roentgenologic-pathologic correlation
Am.J.Roentg. 117 (1973), 816
- 201) Islam, M.S. - Schwefeldioxydinduzierte Empfindlichkeits-änderung des Bronchialsystems
Verh.dtsch.Ges.Arbeitsmed. 12 (1972), 143
- 202) Kreisman, H., Mitchell, C.A., Hosein, H.R., Bouhuys, A. - Effect of low concentrations of sulfur dioxide on respiratory function in man
Lung 154 (1976), 25
- 203) Lawther, P.J., MacFarlane, A.J., Waller, R.E., Brooks, A.G.F. - Pulmonary function and sulfur dioxide, some preliminary findings
Environ.Res. 10 (1975), 355
- 204) Leong, K.J., Macfarland, H.N., Sellers, E.A. - Acute sulfur dioxide toxicity
Arch.Environ.Health 3 (1961), 66
- 205) Leong, K.J., Macfarland, H.N. - Pulmonary dynamics and retention of toxic gases
Arch. Environ. Health 11 (1965), 555
- 206) Mallner, B. - Inhalationsschäden durch Schwefeldioxyd
Wien.med.Wschr. 124 (1974), 465
- 207) Prügger, F. - Ein Fall von subletaler, akuter Schwefeldioxid-vergiftung und deren Folgeerscheinungen auf die Lungenfunktion
Pneumonol. 150 (1974), 97

- 208) Smith, T.J., Peters, J.M., Reading, J.C., Castle, C.H. - Pulmonary impairment from chronic exposure to sulfur dioxide in a smelter
Am.Rev.Respir.Dis. 116 (1977), 31
- 209) Teske, W. - Die Rolle der Schwefelverbindungen in der Luftreinhaltung
Staub 28 (1968), 526
- 210) Ulmer, W.T. - Inhalative Noxen: Schwefeldioxid
Pneumonol. 150 (1974), 83
- 211) Woodford, D.M., Couto, R.E., Gaensler, E.A. - Obstructive lung disease from acute sulfur dioxide exposure
Respiration 38 (1979), 238

3.2.1.2. Ammoniak: siehe unter 3.1.1.6.

3.2.1.3. Vanadium

- 212) Dutton, W.F. - Vanadiumism
J.A.M.A. 1 (1911), 1648
- 213) Lees, R.E.M. - Changes in lung function after exposure to vanadium compounds in fuel oil ash
Br.J.Ind.Med. 37 (1980), 253
- 214) Lewis, C.E. - The biological actions of vanadium II. The signs and symptoms of occupational vanadium exposure
A.M.A.Arch.Ind.Health 19 (1959), 497
- 215) Minden, H., Rothe, R. - Biochemical effect mechanism of vanadium
Zbl.ges.Hyg. 12 (1966), 315
- 216) Schümann-Vogt, B. - Vanadinbedingte Gesundheitsschäden in der Industrie
Zbl.Arbeitsmed. 19 (1969), 33
- 217) Sjöberg, S.G.
A.M.A.Arch.Ind.Hyg. 3 (1951), 631
- 218) Troppens, H. - Die Problematik der Vanadinpentoxidintoxikation
Dtsch.Gesundheitsws. 24 (1969), 108^o
- 219) Wyers, H.
Br.J.Ind.Med. 3 (1946), 177
- 220) Zenz, C., Bartlett, J.P., Thiede, W.H. - Acute vanadium pentoxide intoxication
Arch.Environ.Health 5 (1962), 542

3.2.1.4. Cadmium: siehe unter 3.1.1.1.

3.2.1.5. Fluor

- 221) De Vries, K., Löwenberg, A., Coster van Voorhout, H.E.V., Ebels, J.H. - Langzeitbeobachtung bei Fluorwasserstoffexposition
Pneumonol. 150 (1974), 149

- 222) Evang, K. - Investigation among Norwegian aluminium workmen as to the occurrence of bronchial asthma, acute cryolite poisoning and 'fluorosis'
Nord.Hyg.Tidsskr. 19 (1938), 117
- 223) Frostad, A.M. - Fluorine poisoning among workmen at a Norwegian aluminium plant; a case of fluorosis. A preliminary report
Tidsskr.Horske.Laigeforen 56 (1936), 179
- 224) Hjort, E. - Investigation of possible fluorine poisoning among workers in a aluminium plant
Nord.Med.Tidsskr. 15 (1938), 47
- 225) Hodge, H.C., Smith, F.A. - Occupational fluoride exposure
J.O.M. 19 (1977), 12
- 226) Kaltreider, N.L., Elder, M.J., Cralley, L.V., Colwell, M.O. - Health survey of aluminium workers with special reference to fluoride exposure
J.O.M. 14 (1972), 531
- 227) Largent, E.J. - Effects of fluorides on man and animals
Proc. 1st Natl.Air.Polln.Symp., Pasadena (1949), 129
- 228) Midttun, O. - Bronchial asthma in the aluminium industrie
Acta.Allergol. 15 (1960), 208
- 229) Shea, J.J., Gillerpie, S.M., Waldbott, G.L. - Allergy to Fluoride
Ann.Allergy 25 (1967), 388

3.2.1.6. Chrom

- 230) Finzel, L. - Pathologisch-anatomischer und spektro-chemischer Nachweis eines chemisch-irritativen Bronchialasthmas einer beruflichen Chromexposition
Arbeitsmed.Sozialmed.Präventivmed. 9 (1974), 208
- 231) Ménard, E., Fressinaud, L. - Un cas d'asthme au ciment. Tentative de désensibilisation au bichromate de potassium
Rev.Franc.Allerg. 2 (1962), 231
- 232) Miyamoto, T., Ichikawa, K., Kabe, J., Horinchi, Y. - Delayed type hypersensitivity reaction in the lungs of guinea pigs due to potassium dichromate
J.Allerg.clin.Immunol. 56 (1975), 464
- 233) Popa, V., Teculescu, D., Stanesco, D., Gavrilescu, N. - Abronchial asthma and asthmatic bronchitis determined by simple chemicals
Dis.Chest 56 (1969), 395
- 234) Reggiani, A., Lotti, M., DeRosa, E., Sain, R. - Respiratory functional changes in subjects exposed to chromium. I. Spirographic changes
Lav.Umano 25 (1973), 23
- 235) Royle, H. - Toxicity of chromic acid in the chromium plating industrie II
Environ.Res. 10 (1975), 141

3.2.1.7. Persulfate

- 236) Baur, X., Fruhmann, G., von Liebe, V. - Persulfate-Asthma und Persulfat-Dermatitis bei zwei Industriearbeitern
Respiration 38 (1979), 144
- 237) Brubaker, M.M. - Urticarial reaction to ammonium persulfate
Arch.Derm. 106 (1972), 413
- 238) Calnan, C.D., Shuster, S. - Reactions to ammonium persulfate
Arch.Derm. 88 (1963), 812
- 239) Fisher, A.A., Dommas-Goossens, A. - Persulfate hair bleach reactions
Arch.Derm. 112 (1976), 1407
- 240) Gaultier, R., Gervaise, P., Mellario, F. - Two causes of occupational asthma and urticaria in hair dressers: persulfate
Arch.Mal.Prof. 27 (1966), 809
- 241) Mathé, A.A., Hedqvist, P., Holmgren, A., Svanborg, N. - Bronchial hyperreactivity to prostaglandin F_2 and histamin in patients with asthma
Br.med.J. 1 (1973), 193
- 242) Meindl, K., Meyer, P. - Asthma und Urtikaria im Friseurberuf durch persulfat-haltige Blondiermittel
Zbl.Arbeitsmed. 3 (1969), 75
- 243) Menzel, D.B. - Oxydants and human health
J.O.M. 18 (1976), 342
- 244) Pepys, J., Hutchcroft, B.J., Bresin, A.B.X. - Asthma due to inhaled chemical agents - persulphate salts and henna in hairdressers
Clin.Allergy 6 (1976), 399
- 245) Rister, M., Bachner, R.L. - Neue Aspekte zur Toxizität des Sauerstoffs
Dtsch.med.Wschr. 103 (1978), 977

3.2.1.8. Platin

- 246) Bijl, W.J.F.v.d. - Asthma als Berufskrankheit: Allergie gegen Platinammoniumchlorid
Aller.Asthma 9 (1963), 155
- 247) Cleare, M.J., Hughes, E.G., Jacobs, B., Pepys, J. - Immediate (type I) allergic responses to platinum compounds
Clin.Allergy 6 (1976), 183
- 248) Cromwell, O., Pepys, J., Parish, W.E., Hughes, E.G. - Specific IgE antibodies to platinum salts in sensitized workers
Clin.Allergy 9 (1979), 109

- 249) Freedman, S.O., Krupay, J. - Respiratory allergy caused by platinum salts
J.Allergy 42 (1968), 233
- 250) Hunter, D., Milton, R., Perry, K.M.A. - Asthma caused by the complex salts of platinum
Brit.J.ind.Med. 2 (1945), 92
- 251) Levene, G.M., Calnan, C.D. - Platinum sensitivity: Treatment by specific hyposensitization
Clin.Allergy 1 (1971), 75
- 252) Pepys, J., Pickering, C.A., Hughes, E.G. - Asthma due to inhaled chemical agents - complex salts of platinum
Clin.Allergy 2 (1972), 391
- 253) Pepys, J., Parish, W.E., Cromwell, O. - Passive transfer in man and monkey of type I allergy due to heat labile and heat stable antibody to complex salts of platinum
Clin.Allergy 9 (1979), 99
- 254) Pickering, C.A. - Inhalation tests with chemical allergens: Complex salts of platinum
Proc.roy.Soc.Med 65 (1972), 272
- 255) Schulze-Werninghaus, G., Roesch, A., Wilhelms, O.-H., Gonsior E., Meier-Sydow, J. - Asthma bronchiale durch berufsbedingte Allergie vom Soforttyp gegen Platinsalze
Dtsch.med.Wschr. 103 (1978), 972

3.2.1.9. Nickel

- 256) Fisher, A.A. - Contact Dermatitis, Philadelphia, Lea Febiger, 1967, p. 10
- 257) McConell, L.H., Fink, J.N., Schlueter, D.P., Schmidt, M.G. - Asthma caused by nickel sensitivity
Ann.Int.Med. 78 (1973), 888
- 258) Sunderman, F.W., Sunderman, F.W., Jr. - Löffler's syndrome associated with nickel sensitivity
Arch.Intern.Med. 107 (1961), 405

3.2.2.1. Isocyanate

- 259) Baader, E.W.
Med.Sachverst. 52 (1956), 128
- 260) Baur, X., Römmelt, H., Fruhmman, G. - On the pathogenesis of isocyanate-induced asthma
Respiration (1979) (im Druck)
- 261) Baur, X., Dorsch, W., Fruhmman, G., Römmelt, H., Roth, P., Diller, W. - Klinische Symptomatik und Ergebnisse von RAST und inhalativem Provokationstest
Zbl.Arbeitsmed. 30 (1980), 104

- 262) Bruckner, H.C., Avery, S.B., Stetson, D.M., Dodson, V.N., Ronayne, J.J. - Clinical and immunologic appraisal of workers exposed to diisocyanates
Arch.environ.Health 16 (1968), 619
- 263) Brugsch, H.G., Elkins, H.B. - Toluene diisocyanate (TDI) toxicity
N.Eng.J.Med. 268 (1963), 353
- 264) Burge, P.S., Newman Taylor, A.J., Harries, M.G., O'Brien, I. - Toluene Diisocyanat
Lancet 2 (1978), 96
- 265) Butcher, B.T., Salvaggio, J.E., O'Neil, C.E., Weill, H., Garg, O. - Toluene diisocyanate (TDI) pulmonary disease: Immunopharmacologic and metholyl challenge studies
J.Allerg.clin.Immunol. 59 (1977), 223
- 266) Butcher, B.T., Jones, R.N., O'Neil, C.E., Glindmeyer, H.W., Diem, J.E., Pharamarajan, V., Weill, H., Salvaggio, E. - Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene-diisocyanat
Am.Rev.Respir.Dis. 116 (1977), 411
- 267) Charles, J., Bernstein, A., Jones, B., Jones, D.J., Edwards, J.H., Seal, R.E.M., Seaton, A. - Hypersensitivity pneumonitis after exposure to isocyanates
Thorax 31 (1976), 127
- 268) Chester, E.H., Martinez-Catinchi, F.L., Schwartz, H.J., Fleming, G.M., McDonald, E.W., Horowitz, J., Gerblieh, A.A., Brethauer, R. - Patterns of airway reactivity to asthma produced by exposure to toluene di-isocyanat
Chest 75 (1979), 229 (supplement 2)
- 269) Cockcroft, D.W., Mink, J.T. - Isocyanate-induced asthma in an automobile spray painter
Can.Med.Assoc.J. 121 (1979), 602
- 270) Davies, R.J., Butcher, B.T., O'Neil, C.E., Salvaggio, J.E. - The in vitro effect of toluene diisocyanat on lymphocyte cyclic adenosine monophosphate production by isoproterenol, prostaglandin, and histamine. A possible mode of action
J.Allerg.clin.Immunol. 60 (1977), 223
- 271) Diller, W., Alt, E., Baur, X., Fruhmman, G. - Feldstudie mit spezifischen Radio-Allergo-Sorbens-Testen (RAST) bei Isocyanat-Exponierten (TDI)
Zbl.Arbeitsmed. 4 (1980), 100
- 272) Ehrlicher, H. - Klinik und Pathologie der Diisocyanatvergiftungen
Pneumonol. 150 (1974), 155
- 273) Fink, J.N., Schlueter, D.P. - Bathtub refinisher's lung: An unusual response to toluene diisocyanat
Am.Rev.Respir.Dis. 118 (1978), 955

- 274) Fuchs, S., Valade, F. - Etude clinique et expérimentale sur quelque cas d'intoxication par Desmodur T (diisocyanate de toluène 1-2-4- et 1-2-6)
Arch.Mal.Prof. 12 (1951), 191
- 275) Harries, M.G., Burge, P.S., Samson, M., Newman Taylor, A.J., Pepys, J. - Isocyanate asthma: respiratory symptoms due to 1,5-naphthylene di-isocyanate
Thorax 34 (1979), 762
- 276) Henschler, D., Assmann, W., Meyer, K.O.
Arch.Tox.Kol. 19 (1962), 364
- 277) Henschler, D. - Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, toxi-kologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten (Verlag Chemie, Weinheim 1972)
- 278) Karol, M.H., Ioset, H.H., Alarie, Y.C. - Tolyyl-specific IgE antibodies in workers with hypersensitivity to toluene diisocyanate
Am.Ind.Hyg.Assoc.J. 39 (1978), 454
- 279) Lachnit, V. - Isocyanatvergiftungen
Wien.med.Wschr. 125 (1975), 673
- 280) Lubach, D. - Erkrankungen durch Diisocyanate. I. Schäden der Atemwege und der Haut
Dermatosen 26 (1978), 184
- 281) Lubach, D. - Erkrankungen durch Diisocyanate. II. Das Diisocyanatasthma
Dermatosen 27 (1978), 5
- 282) McKerrow, C.B., Davies, H.J., Jones, A.P. - Symptoms and lung function following acute and chronic exposure to toluylene diisocyanat
Proc.R.Soc.Med. 63 (1970), 376
- 283) O'Brien, I.M., Harries, M.G., Burge, P.S., Pepys, J. - Toluene di-isocyanate-induced asthma. J. reactions to TDI, MDI, HDI and histamine
Clin.Allergy 9 (1979), 1
- 284) O'Brien, I.M., Newman-Taylor, A.J., Burge, P.S., Harries, M.G., Fawcett, I.W., Pepys, J. - Toluene diisocyanate-induced asthma II. Inhalation challenge tests and bronchial reactivity studies
Clin.Allergy 9 (1979), 7
- 285) Pepys, J., Pickering, C.A.C., Breslon, A.B.X., Terry, D.J. - Asthma due to inhaled chemical agents - tolylene di-isocyanate
Clin.Allergy 2 (1972), 225
- 286) Peters, J.M. - Immediate and long range respiratory effects of exposure to TDI. Proc. Symp. on isocyanates, Pittsburg, 1975. Industrial Health Foundation, p.5 (1975)

- 287) Peters, J.M., Murphy, R.L.H., Ferris, B.G. - Ventilatory function in workers exposed to toluene diisocyanate: A six month follow-up
Br.J.ind.Med. 26 (1969), 115
- 288) Porter, C.V., Higgins, R.L., Scheel, L.D. - A retrospective study of clinical, physiologic and immunologic changes in workers exposed to toluene diisocyanat
Am.ind.Hyg.Ass.J. 36 (1975), 159
- 289) Reinl, W. - Über Erkrankungen bei der Verarbeitung von Kunststoffen auf der Basis der Polyurethane
Zbl.Arbeitsmed. 3 (1953), 103
- 290) Reinl, W. - Berufsasthma sowie ähnliche Erkrankungen und ihr Versicherungsschutz
Zbl.Arbeitsmed. 5 (1955), 33
- 291) Reinl, W., Schnellbacher, F. - Über die unterschiedlichen Reaktionen auf Isocyanate. Kasuistische Beiträge und arbeitsmedizinische Untersuchungen
Zbl.Arbeitsmed. 24 (1974), 106
- 292) Schürmann, D. - Gesundheitsschäden durch neuartige Lacke und Schaumstoffe
Dtsch.med.Wschr. 80 (1955), 1661
- 293) Siracusa, A., Curradi, F., Abbritti, G. - Recurrent nocturnal asthma due to tolylene di-isocyanate: A case report
Clin.Allergy 8 (1978), 195
- 294) Stevens, M.A., Palmer, R. - The effect of tolylene diisocyanate on certain laboratory animals
Proc.R.Soc.Med. 63 (1970), 380
- 295) Tanser, A.R., Bourke, M.P., Blandford, A.G. - Isocyanate asthma: respiratory symptoms caused by diphenyl-methane diisocyanate
Thorax 28 (1973), 596
- 296) Taylor, G. - Immune responses to tolylene diisocyanate (TDI) exposure in man.
Proc.R.Soc.Med. 63 (1970), 379
- 297) VanErt, M., Battigelli, M.C. - Mechanisms of respiratory injury by TDI (toluene diisocyanate)
Ann.Allergy 35 (1975), 142
- 298) Wegman, D.H., Peters, J.M., Pagnotto, L., Fine, L.J. - Chronic pulmonary function loss from exposure to toluene diisocyanate
Br.J.ind.Med. 34 (1977), 196
- 299) Williamson, K.S. - Studies of diisocyanate workers
Trans.Ass.ind.med.Offrs. 14 (1964), 81; 15 (1965), 29
- 300) Zeiss, C.R., Kanellakes, T.M., Bellone, J.D., Levitz, D., Pruzansky, J.J., Patterson, R. - Immunglobuline E-mediated asthma and hypersensitivity pneumonitis with precipitating anti-hapten antibodies due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure
J.Allergy.clin.Immunol. 65 (1980), 346

3.2.2.2. Formalin

- 301) Edithson - Formalin asthma
Lancet 1 (1977), 790
- 302) Gumby, P. - Fact or fiction about formaldehyd ?
J.A.M.A. 243 (1980), 1697
- 303) Harris, D.K. - Health problems in the manufacture and use
of plastics
Br.J.ind.Med 10 (1953), 255
- 304) Hendrick, D.J., Lane, D.J. - Formalin asthma in hospital
staff
Br.med.J. 1 (1975), 607
- 305) Hendrick, D.J., Lane, D.J. - Occupational formalin asthma
Br.J.ind.Med. 34 (1977), 11
- 306) Loomis, T.A. - Formaldehyde toxicity
Arch.Path.Lab.Med. 103 (1979), 321
- 307) Nicholls, P.J. - Release of histamine from lung tissue in
vitro by dimethylhydantoin-formaldehyde resin and polyvinyl-
pyrrolidone
Br.J.ind.Med. 33 (1975), 127
- 308) Oziganova, V.N., Ivanova, I.S., Deuva, L.A. - Bronchial
asthma in radio equipment assemblers
Sov.Med. (Moscow) 8 (1977), 139
- 309) Porter, J.A.H. - Acute respiratory distress following for-
malin inhalation
Lancet 2 (1975), 603
- 310) Sakula, A. - Formalin asthma in hospital laboratory staff
Lancet 2 (1975), 816
- 311) Schoenberg, J.B., Mitchell, C.A. - Airway disease caused by
phenolic (phenol-formaldehyde) resin exposure
Arch.Environ.Health 30 (1975), 574
- 312) Skog, E.
Acta.pharmac.tox. 6 (1950), 229
- 313) Wallenstein, G., Rebohle, E. - Sensibilisierung durch Form-
aldehyd bei beruflicher inhalativer Exposition
Allerg.Immunolog. 22 (1976), 287

3.2.2.3. Polyvinylchlorid

- 314) Andrasch, R.H., Bardana, E.J., Koester, F., Pirofsky, R. -
Clinical and bronchial provocation studies in patients with
meat-wrapper's asthma
J.Allerg.clin.Immunol. 58 (1976), 291
- 315) Andrasch, R.H., Bardana, E.J. - Thermoreactive price - label
fume intolerance - a cause of meat-wrapper's asthma
J.A.M.A. 235 (1976), 937

- 316) Arnaud, A., Pommier de Santi, P., Garbe, L., Payan, H., Charpin, J. - Polyvinyl chloride pneumoconiosis
Thorax 33 (1978), 19
- 317) Brooks, S.M., Vandervort, R. - Polyvinyl chloride film thermal decomposition products as an occupational illness
J.O.M. 19 (1977), 192
- 318) Cornish, H., Abar, E. - Toxicity of pyrolysis products of vinyl plastics
Arch.Environ.Health 19 (1969), 15
- 319) Falk, H., Portnoy, B. - Respiratory tract illness in meat-wrappers
J.A.M.A. 235 (1976), 915
- 320) Jones, R.N., Weill, H. - Respiratory health and polyvinyl chloride fumes (letter)
J.A.M.A. 237 (1977), 1826
- 321) Krumpe, P.E., Finley, T.N., Martinez, N. - The search for expiratory obstruction in meat wrappers studied on the job
Am.Rev.Respir.Dis. 119 (1979), 611
- 322) Levy, S.A., Storey, J., Phashoko, B.E. - Meat worker's asthma
J.O.M. 20 (1978), 116
- 323) Lilis, R., Anderson, H., Miller, A., Selikoff, I.J. - Pulmonary changes among vinyl chloride polymerisation workers
Chest 69 (1976), 299 (supplement 2)
- 324) Lilis, R. - Considerations on etiologic factors in meat wrappers' asthma (letter)
J.A.M.A. 238 (1977), 129
- 325) Miller, A., Teirstein, A.S., Chuang, M., Selikoff, I.J. - Changes in pulmonary function in workers exposed to vinyl chloride and polyvinyl chloride
Ann.N.Y.Acad.Sci. 246 (1975), 42
- 326) Sokol, W.N., Aelony, Y., Beall, G.N. - Meat wrapper's asthma
J.A.M.A. 226 (1973), 639

3.2.2.4. Phthalsäureanhydrid

- 327) Chester, E.H., Schwartz, H.J., Payne, C.B., Jr., Greenstein, S. - Phthalic anhydride asthma
Clin.Allergy 7 (1977), 15
- 328) Davies, R.J., Butcher, B.T., Salvaggio, J.E. - Occupational asthma caused by low molecular weight agents
J.Allerg.clin.Immunol. 60 (1977), 93
- 329) Editorial - Asthma induced by epoxy resin systems
Br.med.J. 2 (1977), 655
- 330) Fawcett, I.W., Newman Taylor, A.J., Pepys, J. - Asthma due to inhaled chemical agents - epoxy resin systems containing phthalic acid anhydride, trimellitic acid anhydride and triethylen tetramine
Clin.Allergy 7 (1977), 1

- 331) Greenberger, G.D., Jenkins, E. - Chemical pneumonitis secondary to inhalation of epoxy pipe coating
Arch.Environ.Health 32 (1977), 173
- 332) Kern, R.A. - Asthmatic and allergic rhinitis due to sensitization to phthalic anhydride. Report of a case
J.Allergy 10 (1959), 164
- 333) Maccia, C.A., Bernstein, I.L., Emmett, F.A., Brooks, S.M. - In vitro demonstration of specific IgE in phthalic anhydride hypersensitivity
Am.Rev.Respir.Dis. 113 (1976), 701
- 334) Schlueter, D.P., Banazak, E.F., Fink, J.N., Barboriak, J. - Occupational asthma due to tetrachlorophthalic anhydride
J.O.M. 20 (1978), 183
- 335) Thiess, A.M., Ferrara, F.G. - Toxikologische Schäden durch Reizgase
Fortschr.Med. 88 (1970), 147
- 336) Zeiss, C.R., Patterson, R., Pruzansky, J.J., Miller, M.M., Rosenberg, M., Levitz, D.L. - Trimellitic anhydride-induced airway syndromes: clinical and immunologic studies
J.Allerg.clin.immunol. 60 (1977), 96

3.2.2.5. Amine

- 337) Gelfand, H.H. - Respiratory allergy due to chemical compounds encountered in the rubber, lacquer, shellac and beauty industries
J.Allergy 34 (1963), 374
- 338) Lam, S., Chan-Yeung, M. - Ethylenediamine-induced asthma
Am.Rev.Respir.Dis. 121 (1980), 151
- 339) McCann, J.K. - Health hazard from flux used in jointing aluminium electricity cables
Ann.occup.Hyg. 7 (1964), 261
- 340) Pepys, J., Pickering, C.A.C. - Asthma due to inhaled chemical fumes - amino-ethyl-ethanolamine in aluminium soldering flux
Clin.Allergy 2 (1972), 197
- 341) Silberman, D.E., Sorrell, A.H. - Allergy in fur workers with special reference to paraphenylenediamine
J.Allergy 30 (1959), 11
- 342) Sterling, G.M. - Asthma due to aluminium soldering flux
Thorax 22 (1967), 533
- 343) Stevens, J.J. - Asthma due to soldering flux: A polyether alcohol-polypropylene glycol mixture
Ann.Allergy 36 (1976), 419
- 344) Valleres, M., Cockcroft, D.M., Taylor, D.M., Dolovich, J., Hargreave, F.E. - Dimethyl ethanolamine-induced asthma
Am.Rev.Respir.Dis. 115 (1977), 867

3.2.2.6. Naturharze

- 345) Burge, P.S., Harries, M.G., O'Brien, I.M., Pepys, J. -
Respiratory disease in workers exposed to solder flux fumes
containing colophony (pine resin)
Clin.Allergy 8 (1978), 1
- 346) Burge, P.S., Ferks, W., O'Brien, I.M., Hawkins, R., Green,
M. - Occupational asthma in an electronic factory
Thorax 34 (1979), 13
- 347) Fawcett, I.W., Newman Taylor, A.J., Pepys, J. - Asthma
due to inhaled chemical agents - fumes from 'Multicore'
soldering flux and colophony resin
Clin.Allergy 6 (1976), 577
- 348) Perks, W., Burge, P.S., Rehan, M., Green, M. - Work-rela-
ted respiratory disease in employees leaving an electronics
factory
Thorax 34 (1979), 19

3.2.2.7. Piperazin

- 349) McCullagh, S.F. - Allergenicity of piperazine. A study in
environmental allergy
Br.J.ind.Med. 25 (1968), 319
- 350) Pepys, J., Pickering, C.A.C., Loudon, H.W.G. - Asthma due
to inhaled chemical agents - piperazine dihydrochloride
Clin.Allergy 2 (1972), 189

3.2.2.8. Amprolium Hydrochlorid

- 351) Greene, S.A., Freedman, S. - Asthma due to inhaled chemical
agents - amprolium hydrochloride
Clin.Allergy 6 (1976), 105

4. Diskussion

- 352) Fruhmhann, G., Jahn, B. - Vorkommen und Behandlung des Lungen-
ödems nach Inhalation von Reizgasen
Med.Klin. 69 (1974), 22
- 353) Kersten, W., Worth, G. - Einteilung des Asthma bronchiale
Fortschr.Med. 95 (1977), 2697
- 354) Worth, G., Kersten, W. - Klinik des beruflichen chemisch-
toxisch bedingten Asthma bronchiale
Arbeitsmed.Sozialmed.Präventivmed. 13 (1978), 265

LEBENS LAUF

Am 9.1.1956 wurde ich als Sohn des Kinderarztes Dr. Rainer Richter und dessen Ehefrau Barbara Richter, geb. Zschacke in Garmisch-Partenkirchen geboren.

Im Herbst 1958 zogen meine Eltern nach Wyk auf Föhr. Dort besuchte ich von 1962 bis 1966 die Grundschule und anschließend den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des staatlichen Gymnasiums Föhr. Im Sommer 1974 legte ich die Reifeprüfung ab.

Im gleichen Jahr immatrikulierte ich mich an der humanmedizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität in Kiel, wo ich 1976 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Nach dem ersten Teil der ärztlichen Prüfung setzte ich ab Herbst 1977 mein Studium an der Technischen Universität in München, im Klinikum Rechts der Isar, fort. Dort legte ich im Sommer 1980 den zweiten und im Herbst 1981 den dritten Teil der ärztlichen Prüfung ab. Die Approbation wurde mir am 22.10.1981 erteilt.

Die vorliegende Dissertation habe ich mit Unterbrechungen durch Studium und Examina von Frühjahr 1979 bis Frühjahr 1981 angefertigt.

München, im Herbst 1981

